LEZIONI

DI

PATOLOGIA GENERALE

DETTATE
nell'Istituto Anatomico e Fisiologico della R. Università Romana

DAL

Prof. ANTONIO VALENTI

PARTE TERZA
DEI PROCESSI MORBOSI IN GENERALE

(SERIE PRIMA)

Con due tavole litografate e 6 figure intercalate nel testo.

TORINO
ERMANNO LOESCHER
FIRENZE — Via Tornabuoni, 20
ROMA — Via del Corso, 307
1885

BIBLIOTECA

DELLO STUDENTE E DEL MEDICO PRATICO

VOLUME XVII.

Il D.r G. Humbert di Ginevra, professore emerito di Patologia e Clinica medica, ha dimandato al prof. A. Valenti l'autorizzazione di tradurre in lingua inglese le sue lezioni di Patologia generale.

L'EDITORE.

LEZIONI
DI
PATOLOGIA GENERALE

DETTATE

nell'Istituto Anatomico e Fisiologico della R. Università Romana

DAL

Prof. ANTONIO VALENTI

PARTE TERZA
DEI PROCESSI MORBOSI IN GENERALE

(SERIE PRIMA)

TORINO
ERMANNO LOESCHER
FIRENZE — ROMA
Via Tornabuoni, 20 Via del Corso, 307
1885

(SERIE PRIMA)

LEZIONI

SULLA PATOLOGIA GENERALE

DEL PROCESSO DI NUTRIZIONE

(ISTO-FISIO-PATOLOGIA GENERALE)

Dettate nel biennio scolastico 1882-83-84.

(Con due Tavole litografate e sei figure intercalate nel testo).

BIBLIOGRAFIA

Beale L. S., Sulla struttura dei tessuti semplici del corpo umano. Versione italiana pel Dr Diodato Borelli. — Napoli, 1865.

Billroth Th., Eléments de pathologie chirurgicale générale. Traduction par Culman et Sengel. — Paris, 1868.

Birch-Hirschfeld F. V., Trattato di anatomia patologica. Traduzione italiana di Carlo Maglieri. — Napoli, 1878.

Cantani Arnaldo, Patologia e terapia del ricambio materiale. — Napoli, 1875-83.

Charcot I. M., Leçons sur les localisations dans les maladies du cerveau. — Paris, 1876.

Cohnheim I., Vorlesungen über Allgmeine Pathologie. — Berlin, 1882.

Foerster A., Manuale di anatomia patologica generale e speciale. Traduzione italiana del Dr M. Del Monte. — Napoli, 1867.

Foster M. A., Trattato di fisiologia. Traduzione italiana di M. Lessona. — Milano, 1883.

Küss E., Cours de physiologie. — Paris, 1872.

Longet F. A., Traité de physiologie. — Paris, 1850-61.

Perls M., Lehrbuch der Allgmeine Pathologie. — Stuttgard, 1877-79.

Samuel S., Handbuch der Allgmeine Pathologie. — Stuttgard, 1879.

Uhle und Wagner, Handbuch der Allgmeine Pathologie. — Leipzig, 1874.

Vierordt K., Grundriss der Physiologie des Menschen. — Tübingen, 1877.

Virchow R., La pathologie cellulaire. Traduction de P. Picard. — Paris, 1861.

— Pathologie des tumeurs. Traduction par Paul Aronssohn. — Paris, 1867-76.

Ziegler E., Trattato di anatomia patologica e patogenesi. Traduzione italiana del Dr Luciano Armanni. — Napoli, 1882-84.

Ziemssen, Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie. — Leipzig, 1874-1882.

INDICE SOMMARIO DELLE LEZIONI

PARTE TERZA

PRELEZIONE

AL CORSO DI PATOLOGIA GENERALE DEL 1882-83.

L'autonomia dell'insegnamento della Patologia generale è assolutamente indispensabile alla regolare istruzione e al serio progresso scientifico degli allievi.

L'applicazione pratica di quel complesso di discipline nel cui studio voi siete, Giovani egregi, incamminati, si risolve nell'esercizio della più utile e della più nobile delle arti, cui l'uomo possa dedicarsi, l'esercizio della medicina, scopo supremo della quale, si è di tutelare il prezioso bene della salute, prevenendo per quanto è dato, le ragioni dei mali, e restituirlo, nei limiti del possibile, a chi ebbe la sventura di perderlo. Ho detto nei limiti del possibile, dappoichè molte volte i farmaci meglio indicati, e le altre risorse tutte di cui, specialmente oggigiorno, può giovarsi la medicina, a nulla approdano, non riuscendo sempre a coadiuvare i poteri di quella natura medicatrice, del cui

concorso dobbiamo costantemente tener conto, e che sventuratamente pur troppo, spesso rimane anch'essa sopraffatta dai poteri soverchianti della natura morbosa. Quindi è che se il medico ha il cômpito doveroso di prevenire e curare le umane infermità, trovandosi ben di sovente nella impossibilità di combattere efficacemente gli effetti di talune cause di malattia e conseguirne la guarigione, gl'incombe altresì il dovere di avvisare il pericolo sovrastante e presagire in tempo opportuno la funesta terminazione di una malattia, perciocchè una prognosi giusta, sebbene infausta, come avrete pur troppo occasione di constatare un giorno nel vostro esercizio, oltrecchè salva la dignità e il prestigio del medico e della medicina, riesce pure non rare volte a prevenire conseguenze, che nell'ordine economico delle famiglie possono essere cagione d'infinite sciagure, che non ingiustamente sarebbero addebitate alla imperizia ed alla imprevidenza del medico. Ma la conveniente applicazione dei rimedii, ed una prognosi esatta non possono scaturire che dalla completa conoscenza della natura del morbo, e della estensione e della gravezza delle alterazioni materiali che si sono determinate in seno agli organi ed ai tessuti del corpo; non possono infine scaturire che da una esatta e ben fondata diagnosi della malattia. Ora per essere in grado di formulare una diagnosi esatta, è assolutamente indispensabile che il medico si trovi in possesso di quell'insieme di cognizioni teoretiche e pratiche, la mercè delle quali è soltanto possibile la soluzione dei numerosi problemi che ci vengono presentati dall'organismo dell'uomo in istato di malattia.

Codesti problemi si riferiscono alla determinazione della natura, della sede e dello svolgimento dei processi morbosi. Ed affinchè il medico possa formarsi un adeguato concetto della natura di una malattia, è necessario anzitutto sia seriamente versato nella storia di quei molteplici momenti causali capaci di alterare la costituzione biochimica ed istologica dei solidi e degli umori che concorrono alla fabbrica del nostro corpo, e quindi la regolarità delle sue funzioni. Anche la determinazione della sede di un processo morboso, la sua limitazione e la sua possibile diffusione, sono subordinate alla conoscenza della natura delle cause che l'ebbero provocato; ed infatti noi potremo argomentare *a priori*, che un dato processo rimarrà confinato nell'organo in cui prese sviluppo, o si diffonderà più o meno lungi dalla sede primitiva, per la sola nozione dell'agente che ne fu la causa determinante. Conosciuta poi la natura della causa patogenica può essere in gran parte presunto lo svolgimento e la terminazione possibile di un processo di malattia; ciononondimeno la conoscenza esatta di quelle successive alterazioni materiali che si formano in seno ai tessuti, e che corrispondono alle varie fasi di cui si compone il decorso delle malattie, e che noi rileviamo dalle molteplici e svariate manifestazioni sintomatiche al letto dell'infermo, non ci potrà essere fornita che dallo studio metodico ed accurato dei numerosi processi che si ordiscono nella compage dei tessuti, dietro l'azione delle differenti cagioni di malattia. E qui, come sapete, siamo per buona ventura, potentemente soccorsi oggigiorno, tanto dall'anatomia ed istologia patologica, studiata nei cadaveri umani, quanto dalla patologia

sperimentale fatta sugli animali. La soluzione pertanto della principale questione che si presenta al letto dell'infermo, che è appunto quella della diagnosi, in quanto che da essa scaturiscono le indicazioni terapeutiche e i criteri per la prognosi, richiede, che il medico possegga cognizioni complete e precise, per quanto è possibile, sulla dottrina generale delle cause morbose; che sia famigliarizzato nella ricerca dei sintomi, che ci rivelano la esistenza della malattia, e ne sappia determinare il valore e la importanza semeiotica; e finalmente che sia versato nello studio della fisiopatologia, dalla quale gli verranno fornite le cognizioni indispensabili ad aversi sulla genesi e sullo svolgimento dei processi morbosi che possono occorrere negli organi e nei tessuti del corpo umano.

Ciò posto, comprenderete bene, Giovani egregi, come il possesso di codesto insieme di cognizioni fondamentali debba essere conseguito da voi prima di affrontare lo studio delle malattie concretate nell'organismo individuale, e come non potreste varcare fiduciosi e sicuri la soglia delle cliniche generali e speciali senza avere avuto codesta preventiva istruzione, e che deve con tutta ragione considerarsi siccome il fondamento dell' insegnamento pratico della medicina. E tutto questo già deve farvi presentire quanto mal si apponessero e mal si appongano coloro che vorrebbero negare alla patologia generale il carattere di disciplina distinta e cancellarla dal novero degl'insegnamenti autonomi del corso di medicina. E questo è quanto intendo dimostrarvi in questa mia prelezione.

In tutti i trattati didattici riguardanti le singole discipline

della nostra scienza, ancorchè non riferibili all'organismo umano in istato di malattia, si trova premessa alla trattazione degli argomenti speciali una parte generale ben distinta e riconosciuta indispensabile per la più facile intelligenza degli stessi argomenti speciali; ve ne porgono esempio patentissimo l'anatomia e la fisiologia generale, che sono reputate persino meritevoli di essere insegnate a parte e da speciali insegnanti. Sarebbe quindi veramente assurdo ed illogico che soltanto lo studio clinico delle singole malattie, lo studio medico per eccellenza dovesse fare eccezione a codesta saggia pratica d'insegnamento, ed essere così privato della sua parte generale ed introduttiva. Alcuni di quelli che vorrebbero tolta la sua autonomia all'insegnamento della patologia generale, osservano, ma molto erroneamente, che la patologia generale essendo una sintesi della speciale, non può essere che un insegnamento complementare e per così dire postumo all'insegnamento, che si riceve nelle cliniche. Ma a questa osservazione risponde molto saviamente lo Zampa in un suo pregevole scritto (Sui principii direttivi dell'insegnamento medico in Italia, ed in ispecie sull'ordinamento delle scuole di Patologia generale — Bologna 1878), dicendo: « essere altra cosa che la disciplina « generale risulti dai particolari e sia cronologicamente « posteriore, ed altra cosa che la disciplina generale debbasi apprendere dopo lo studio dei particolari medesimi. « — Anche la grammatica e la prosodia », soggiunge lo stesso Zampa, « sono nate un pezzo dopo l'uso del lin« guaggio e della poesia, ma niuno pertanto penserebbe a « proporne l'insegnamento alla fine degli studi letterari ».

Ed ora vi dirò in qual modo gli abolizionisti dell'insegnamento autonomo della patologia generale, non potendo certo sopprimere interamente i diversi argomenti di studio, che hanno costantemente fatto parte del programma d'insegnamento della medesima, abbiano pensato a distribuirli, a relegarli per così dire, negli altri rami d'insegnamento, perchè possiate toccare con mano la sconvenienza e la inattuabilità di cosiffatto sistema, non potendo esso tornare che di sommo pregiudizio alla regolarità degli studi, e alla istruzione seria e profittevole degli allievi.

In codesto smembramento della patologia generale si pensò che una gran parte di studio della medesima, quella cioè che comprende la trattazione dei processi morbosi in generale, dovesse essere relegata nel dominio dell'anatomia patologica; e che l'altra parte trovando nelle cliniche la opportunità di essere dimostrata per le osservazioni al letto dei malati, potesse essere suddivisa fra l'insegnante di clinica ed il suo assistente, affidando al primo l'esposizione della dottrina generale del morbo, ossia la nosologia e la etiologia generale, ed al secondo l'insegnamento della semeiotica pratica, la clinica propedeutica. Ma lo studio dei processi morbosi affidati all'anatomo-patologo non potrebbe riuscire che sommamente incompleto ed anche imperfetto, per non dire illusorio. Ed infatti o l'anatomo-patologo si incarica trattare lo studio dei processi morbosi, non altrimenti che si fa dal patologo generale, ed allora cade per sè la ragione dello smembramento delle parti di studio della patologia generale e della soppressione di questa, come insegnamento distinto ed autonomo; ovvero l'anatomo-pa-

tologo riunisce, immedesima nel suo insegnamento quello dei processi morbosi, ed allora lo studio dei processi morbosi affidato all' anatomo-patologo, permettetemi pur di affermarlo, non può essere che illusorio. In codesto secondo caso l' anatomo-patologo oltre al ricercare e studiare le alterazioni che si rinvengono in sul cadavere, ciò che costituisce il vero ed esclusivo còmpito del suo insegnamento, dovrebbe dimostrare agli allievi, sul vivo, ossia sugli animali, artificialmente ammalati, i risultati dell'azione delle cause patogeniche sull' organismo e le varie vicende dello svolgimento del processo morboso, tanto rispetto alle lesioni materiali che si producono in seno ai tessuti, quanto rispetto alle alterazioni funzionali con cui esso processo si rivela ai sensi ed alla mente del clinico. — E qui comincierò dal dirvi come non tutti i processi morbosi, che si sviluppano naturalmente nell'uomo, possono essere riprodotti sperimentalmente negli animali, anzi vi dirò che il numero dei processi morbosi che si riesce a riprodurre negli animali è relativamente limitatissimo, e che tra le stesse malattie di infezione, che hanno appunto la prerogativa della trasmissibilità, ve ne hanno alcune che non possono essere affatto determinate negli animali. Provatevi, per esempio, a riprodurre in questi la scarlattina, il morbillo, la pertosse, il colèra, siate pur certi che non vi riuscirete. Oltracciò è da notare che anche in quelle forme di malattia, in quei processi morbosi che noi possiamo artificialmente riprodurre negli animali, non si riesce mai a constatare quell'insieme di fenomeni morbosi che costituiscono la sindrome caratteristica della forma che sviluppasi naturalmente nell'uomo;

in questo caso fra la causa patogenica, che è certo identica per gli animali, e per l'uomo, v'ha la reazione dell'organismo, il quale con le sue modalità, le sue suscettibilità e le sue resistenze particolari e diverse, imprime alle forme morbose determinate dallo stesso momento etiogenico, una speciale fisonomia. Ma oltre a codeste osservazioni, che già per loro stesse provano a sufficienza quanto mal si convenga all'anatomo-patologo d'interessarsi nel suo insegnamento dello studio dei processi morbosi, vi sono altri fatti che anche meglio dimostrano questa incompetenza, per così dire, e come desso non potrebbe a meno di rinunciare al clinico ed al patologo generale lo studio di non pochi processi di malattia. V'hanno infatti numerosi processi i quali si rivelano, in gran parte ed anco totalmente, per mezzo di alterazioni funzionali, essendo in essi scarse ed incostanti, o manchevoli del tutto le lesioni anatomiche, come appunto occorre nel processo di varie forme piretiche, e in un buon numero di affezioni del sistema nervoso. Vi dirò di più che nei processi morbosi in genere noi dobbiamo tener conto non solo delle alterazioni materiali, ma ancora delle manifestazioni fenomeniche, vale a dire dei sintomi, una parte dei quali è direttamente dipendente dalle materiali alterazioni, e l'altra è subordinata alla natura della causa patogenica e alla speciale reazione che essa determina nell'organismo. Ciò posto, vi ripeterò con lo Zampa: « che lo studio dei sintomi si appartiene esclusivamente al clinico ed al patologo, essendo argomento di osservazioni cliniche, di interpretazioni fisiologiche e di ricerche sperimentali fisio-patologiche, indagini tutte che ben difficilmente si

« potrebbero compiere da tutti gli anatomo-patologi indi-
« stintamente, i quali se poco o nulla si occupano di osser-
« vazioni cliniche, neppure molto s'interessano della fisio-
« logia, ed abituati allo studio di cose che cadono loro sotto
« gli occhi, non hanno sempre l'attitudine necessaria a
« ricostruire idealmente la serie degli atti costituenti lo
« intero processo morboso anatomico e sintomatico, e ad
« investigarlo su questa guida con gli sperimenti fisio-pa-
« tologici ».

— E per dimostrarvi sempre più la sconvenienza di riunire all'anatomia patologica lo studio dei processi morbosi in generale, aggiungerò che una controprova di cosiffatta verità ci viene fornita da alcuni di quegli stessi insegnanti, i quali, come ha luogo in molte università della Germania, riuniscono all'insegnamento dell' anatomia patologica, quello della patologia generale. Fra questi vi citerò soltanto uno dei più distinti patologi dell'epoca nostra, il Cohnheim di Berlino, il quale nelle sue lezioni di patologia generale, o meglio di fisio-patologia generale, comprendendo in esse lo studio dei soli processi morbosi, non ha fatto che redigere un trattato completo ed ordinato su codesto argomento, non altrimenti si sarebbe fatto da uno speciale insegnante di patologia generale. Ora, se il Cohnheim ha creduto conveniente operare a questo modo, nel disimpegno dei suoi doveri d'insegnante, non si vede più la necessità dello smembramento della patologia generale, e lo scopo di suddividerne le parti tra insegnanti diversi, quando questi, per occuparsene a dovere, debbono fare nè più nè meno di quanto si faceva per lo passato, e quanto si fa

attualmente dagl' insegnanti speciali di patologia generale. Aggiungete poi che non tutti gli anatomo-patologi, nel caso della riunione al loro proprio insegnamento di quello della patologia generale, per le ragioni che vi ho indicato, hanno il valore e sopratutto le cognizioni fisiologiche e cliniche del Cohnheim, e per conseguenza la capacità di corrispondere con lo stesso successo all'arduo còmpito che viene loro affidato del duplice insegnamento. A conferma di quanto vi ho detto finora posso pure rammentarvi che una gran parte delle ricerche, e degli studi di fisio-patologia non sono stati fatti dagli anatomo-patologi, bensì dai patologi, dai clinici, e dagli stessi fisiologi; che i trattati di patologia e di fisio-patologia si moltiplicano tuttora in Germania, siccome cose ben distinte e diverse dai lavori di anatomia patologica, e che a Vienna infine, a lato di una nuova cattedra di anatomia patologica e di patologia generale, si mantiene pur sempre l'insegnamento della pura anatomia patologica, per dimostrare appunto come non sia nella convinzione di tutti la convenienza e l'utilità della riunione di queste due discipline.

Da quanto vi ho detto precedentemente sulla necessità di essere istruiti nella nosologia, nella etiologia, e nella semeiotica, prima di varcare la soglia delle cliniche-generali e speciali, apparisce già chiaramente abbastanza la ragione del non potersi affidare al clinico l'insegnamento di quelle parti di studio le quali appunto perchè forniscono le nozioni preliminari dell'insegnamento clinico, debbono per necessità essere coltivate ed apprese dagli allievi, prima che essi intraprendano i loro studi al letto del malato.

La nosologia infatti non è altro che la indispensabile introduzione allo studio dei processi morbosi in generale, e siccome lo studio di questi dev'essere compiuto dagli allievi prima degli studi clinici, così dovrà esserlo a *fortiori* quello della nosologia generale, ed il clinico anzichè insegnarla, dovrà esigere che essi abbiano già esaurito codesto studio. — Rapporto alla etiologia generale, io ho altrove insistito (1) sulla necessità di riunirne i vari argomenti in un sol corpo di dottrina ordinato e completo, e qui non non posso a meno d'insistere sulla necessità di compiere anche lo studio della etiologia prima d'iniziarsi negli studi clinici, dappoichè la conoscenza della maniera di agire delle numerose cause patogeniche, soccorre poderosamente l'indagine della natura delle malattie, e la scelta delle indicazioni terapeutiche. — Lo studio della semeiotica infine, deve pure esser premesso all'insegnamento clinico, e perciò io trovo lodevolissimo il disposto del regolamento Baccelli sugli Istituti scientifico-pratici delle facoltà mediche del Regno (25 ottobre 1881), con cui si prescrive la riunione della propedeutica clinica all'insegnamento della patologia speciale tanto medica che chirurgica.

Volendo ora rintracciare le ragioni che determinarono il progetto dell'abolizione dell'insegnamento autonomo della patologia generale dobbiamo riandare un momento sulla natura dell'indirizzo che da oltre 30 anni governa assolutamente lo studio della medicina, e sull'abusiva ed esage-

---

(1) Vedi le prelezioni della 1ª e della 2ª parte di quest'opera.

rata applicazione che se ne è fatta e se ne va per mala sorte facendo anche oggigiorno. Nei tempi andati, come ben saprete la medicina era interamente infeudata ai sistemi, che succedevansi l'un l'altro, a seconda delle dottrine filosofiche dominanti, a seconda dell'influenza che esercitavano sulla medicina le scuole di fisiologia, o per dir meglio, una qualunque delle così dette scienze ausiliarie, come sarebbero la fisica, la chimica e la meccanica, donde le diverse dottrine sistematiche che i clinici andavano mano mano imaginando sulla natura delle malattie. Le scuole di patologia generale erano naturalmente la palestra in cui si propugnavano, o si combattevano le dottrine in vigore, con grave discapito del vero e serio progresso della medicina, chè a nulla approdavano quelle sterili discussioni, che si aggiravano sempre intorno a dottrine puramente speculative, e che a lungo andare non poterono a meno di risvegliare l'antipatia e la diffidenza negli spiriti serii ed in quanti si erano mantenuti fedeli alle tradizioni della vecchia medicina Ippocratica. La reazione infatti si manifestò alla fine e solennemente, i sistemi furono completamente battuti, e le scienze biologiche coltivate con passione, sostituirono i sistemi, e divennero il fondamento della medicina moderna, sulla cui bandiera è scritto oramai a caratteri incancellabili — *Sperimento ed osservazione.* — Ed infatti l'osservazione accurata di tutti i fenomeni che si compiono in seno all' organismo dell' uomo nella vita fisiologica e nella vita morbosa, sussidiata da tutti quei mezzi di ricerca che le scienze ausiliarie della medicina hanno messo a nostra disposizione, come pure dal controllo degli sperimenti sugli

animali viventi, dischiuse alla medicina un orizzonte del tutto nuovo, e i risultati che se ne ottennero li ammiriamo negl' incontrastabili progressi e nelle splendide conquiste che in ognuna delle svariatissime discipline, dopo la metà del secolo attuale, ebbero conseguito la scienza e l'arte che professiamo. E si furono appunto codesti risultati ottenuti per gli sperimenti e l' osservazione, che contribuirono, insieme al dispetto generato dagl' interminabili vaneggiamenti della medicina sistematica, a ripudiare gl' insegnamenti puramente teoretici nelle scuole, sostituendoli cogli insegnamenti sperimentali, dimostrativi, quegl'insegnamenti cioè che insieme alla parola eloquente, possono fornire agli allievi le prove di fatto derivanti dallo sperimento e dalla dimostrazione immediata delle cose intorno alle quali si ragiona e si discute dall'insegnante. — Ma il desiderio smodato di estendere a tutte le discipline indistintamente cosiffatto sistema d' insegnamento, menò ad una esagerata e deplorevole applicazione del sistema medesimo, e rispetto alla patologia generale si credette da alcuni fanatici innovatori che avendo questa disciplina nel suo programma delle parti di studio interamente teoretiche, e che non potevano per conseguenza prestarsi ad una diretta dimostrazione dei fatti, non avesse più ragione di esistere quale insegnamento distinto ed autonomo, e si dovessero perciò distribuire ed incorporare negli altri rami d' insegnamento, quelle parti di studio che erano state precedentemente insegnate dai Professori di patologia generale. Avendovi già dimostrato quanto mai dannoso ed inconsulto si fosse cosiffatto temperamento, mi limiterò adesso a farvi semplicemente

osservare che non tutte le parti di una disciplina sperimentale e dimostrativa per eccellenza, possono essere insegnate per intero praticamente, rimanendo sempre in tutte una parte più o meno estesa, la quale esige una esposizione teoretica, ossia puramente dottrinale della materia d'insegnamento. Ed ora, quantunque io creda di avervi con le precedenti considerazioni pienamente provato la necessità di mantenere nelle scuole la patologia generale, quale insegnamento distinto ed autonomo, ho pure il conforto di potervi significare che in cosiffatto intendimento hanno convenuto e convengono per buona sorte, distintissimi cultori della medicina, tanto del nostro paese che stranieri, non esclusi quelli della stessa Germania in cui si è creduto attuare per lo meno in parecchie università, e vedrete ora con quale risultato, codesta abolizione dell' insegnamento autonomo della patologia generale.

Mi basti citarvi il nome di un Ziemssen, di un Billroth, di un Wunderlich, e quello dei nostri Ercolani, Tamassia e Zampa, che vi ho più volte citato; i quali tutti si sono adoperati con pregevoli scritti ad avvisare ai modi di correggere le imperfezioni, e colmare le lacune che pur troppo si lamentano ovunque nell'insegnamento della medicina, una gran parte delle quali debbonsi sopratutto ripetere dalla eccessiva prevalenza che gl'insegnamenti dimostrativi e sperimentali hanno preso a discapito degl'insegnamenti teoretici, o meglio della parte puramente dottrinale delle diverse discipline della medicina e della chirurgia. — Ed infatti la manchevolezza di codesta parte d'insegnamento fu avvertita e seriamente lamentata nella stessa Germania in occasione

degli esami di stato, siccome venne fatto osservare alle facoltà di medicina dal ministro della pubblica istruzione, il Falck, in una ordinanza del 22 ottobre del 1872, nella quale si trova che era da deplorarsi, per la indicata ragione, *un mancamento meraviglioso di preparazione scientifica dei candidati nelle rispettive discipline.* Anche il Bonghi che fu nostro ministro della Pubblica Istruzione, dopo avere lungamente meditato sul riordinamento degli studi medici, non esitò a sentenziare l'abolizione dell'insegnamento della Patologia generale, adducendo peraltro nel suo regolamento emanato nel 1875 tali considerazioni e testimonianze, che non possono non arrecare grandissima meraviglia, trovandosi in manifesta contraddizione colle conclusioni del regolamento medesimo e segnatamente con la sentenza di ostracismo da esso bandita all'insegnamento autonomo della Patologia generale.

Mi basti per tutto riferirvi ciò che egli scrive a pagina 119 del citato regolamento. « Io trovo naturale, egli dice, « che all'uscita della scienza del corpo sano, e all'entrata « in quella del corpo ammalato, ci stia per l'appunto una « scienza generale dei morbi. Prima che il futuro medico « studi il morbo nel suo processo reale » (vale a dire prima che intraprenda lo studio delle cliniche) « deve schiarirgli « la mente il conoscerlo nel suo processo ideale, sapere « quali e quanti sono i tipi del morbo, mettere bene a me- « moria i caratteri pei quali ciascuno si riconosce, sapere « i sintomi che sono proprii a ciascuno, o comuni a parec- « chi, sentire come si mostrano e sviluppano e qual'è la « loro importanza respettiva, avere dinanzi agli occhi, per

« così dire, la tabella delle cause prossime e remote delle « malattie, e gl'indizi a cui scuoprire in ciascuna la loro « azione ». Ditemi ora di grazia, se in queste parole del Bonghi non si compendia tutto intero il programma d'insegnamento della Patologia generale, e se da esse emerga ragionevole la conseguenza d'incorporarla, come stabilì e come fece, a quello dell'Anatomia patologica. Sembrami piuttosto si possa giustamente dalle parole stesse del Bonghi, inferire la suprema necessità di mantenere la patologia generale quale insegnamento distinto ed autonomo, affermandosi per esse, ed in modo abbastanza esplicito, essere indispensabile agli allievi uno studio preparatorio, il possesso cioè di nozioni generali e fondamentali della scienza, prima di dedicarsi allo studio pratico nelle cliniche.

Io voglio sperare, Giovani egregi, di aver portato nell'animo vostro la convinzione non solo dell'importanza dello studio della patologia generale, ma della necessità ancora di conservarne nelle scuole distinto ed autonomo l'insegnamento. E fu con siffatta convinzione che io, fin dal mio esordire nell'insegnamento della Patologia generale, mi determinai ad adottare quel programma che voi già conoscete, che ho finora costantemente seguito e nel quale non è trascurata alcuna di quelle parti di studio che debbono esser comprese in questa fondamentale disciplina dell'insegnamento della medicina e della chirurgia.

LEZIONE PRIMA

INTRODUZIONE ALLO STUDIO DEI PROCESSI MORBOSI IN GENERALE — Costituzione dell' organismo animale. — Proprietà degli elementi anatomici. — Importanza del processo di nutrizione nei fenomeni della vita. — Concetto di una teoria molecolare in sostituzione alla dottrina cellulare del Virchow. — Nozioni sulla costituzione chimica degli elementi anatomici. — Il ricambio nutritivo della materia studiato sotto il duplice punto di vista, morfologico e chimico. — Condizioni necessarie a mantenere nell' organismo l' equilibrio del ricambio nutritivo della materia. — Importanza ed influenza dell'ossigeno nel processo di nutrizione. — Influenza delle condizioni organiche individuali sull'attività del ricambio. — Concetto istologico dello stato di malattia, ed essenza dei processi morbosi. — Metodo ed ordine di studio dei processi morbosi in generale. — Programma e divisione di codesto studio.

SIGNORI,

Tutti i fisiologi moderni sono d'accordo nel considerare la materia organizzata, onde risulta il corpo dell'uomo e degli animali, siccome costituita da una vera federazione di unità elementari, di elementi anatomici, i quali mentre vivono ciascuno di vita propria ed autonoma, sono in guisa tale solidari tra loro, che dall'insieme delle attività vitali dei singoli elementi anatomici deriva la vita dell'intero organismo, fatta palese dalle svariate e molteplici manifestazioni fenomenali, per le quali si rivela la vita degli esseri organizzati. Ed ora siccome è comprovato che qualsivoglia

organismo esordisce costantemente da una cellula, rappresentata dall'uovo, e che le prime unità elementari che da questo derivano, durante il periodo dello svolgimento embrionale, affettano tutte la forma cellulare, forma che nell'organismo completamente costituito la si ritrova in un numero sterminato di elementi anatomici, che entrano nella fabbrica degli organi e dei tessuti del corpo, si accreditò l'idea che la cellula si fosse il solo ed unico elemento nel quale si trovassero concentrate e riunite le differenti attività della materia organizzata, e da essa cellula avessero origine le manifestazioni vitali proprie della materia medesima. — Virchow e la sua scuola furono i campioni che sostennero e difesero codesta dottrina assolutamente ipotetica. Ed infatti la materia organizzata oltre allo stato figurato, come esprimesi il Buffon, ossia oltre che nello stato di cellule o di derivati dalle cellule, si riscontra pure allo stato di materia amorfa, la quale si presenta e sotto l'aspetto di granulazioni molecolari e sotto quello di materia amorfa, nello stretto senso della parola, e sotto queste due apparenze, alla lor volta distinte in specie diverse, trovasi interposta agli elementi anatomici figurati, o inclusa in essi e facente parte della loro costituzione istologica. — Le granulazioni molecolari pertanto e la materia amorfa propriamente detta, ci rappresentano insieme agli elementi figurati le forme primordiali della materia organizzata e ne costituiscono gli *elementi anatomici,* nei quali risiedono le proprietà fondamentali della vita dell'organismo, e sono perciò da ritenersi siccome i fattori elementari dell'organismo medesimo. — Ciò posto, se ci facciamo a considerare cosiffatte

unità elementari sotto il punto di vista dei loro attributi statici, dobbiamo tener conto non solo della forma, del volume e della loro struttura, sibbene dello stato della loro organizzazione intima e che risulta dalla combinazione molecola a molecola di un gran numero di principii immediati cristallizzabili e coagulabili. Se consideriamo poi la materia organizzata, ossia gli elementi anatomici sotto il punto di vista dei loro attributi fisiologici, ci sarà dato facilmente di ravvisarvi tre ordini diversi di proprietà, risultanti dallo stesso stato di organizzazione e che sono le proprietà *fisiche,* le proprietà *chimiche,* e le proprietà di *ordine organico,* specialmente designate col titolo di *vitali.* Gli elementi anatomici vanno forniti di parecchie proprietà fisiche: alcuni di essi sono retrattili ed estensibili, altri sono elastici, altri igrometrici, altri infine suscettibili di raccorciarsi, di diminuire di volume pel diseccamento e sopratutto per l'influenza del calore. Le proprietà chimiche degli elementi anatomici ci rendono conto del come la loro sostanza possa combinarsi con le materie che li compenetrano per endosmosi, e come codesta sostanza possa subire una totale o parziale decomposizione, rimanendo in quest'ultimo caso eliminati per la esosmosi, i prodotti della decomposizione medesima. Le proprietà vitali infine degli elementi anatomici ci rappresentano le attività particolari della materia organizzata, cui sono assolutamente subordinate le manifestazioni fenomeniche della vita. Adoperando la parola *vitale,* non crediate che io intenda affermare l'esistenza di una entità sconosciuta, di un principio imaginario, aggiunto alla materia organizzata, come si è fatto nei secoli passati, in cui la biologia interpretava

i fenomeni della vita con l'archéo del Van Helmont, l'anima dello Stahl, il principio vitale di Barthez e la irritabilità di Alberto Haller; parlando di proprietà vitali intendo significare che nella materia organizzata, vivente, oltre alle proprietà fisiche e chimiche, che essa ha in comune con la materia bruta, ne esistono delle altre di un ordine diverso e più elevato, e che si appartengono esclusivamente alla materia organizzata. Codeste proprietà vitali si distinguono in *vegetative* ed *animali*. Le prime comuni agli animali ed alle piante si riferiscono alla *nutrizione*, allo *sviluppo* e alla *riproduzione;* le altre, esclusivamente proprie degli animali, sono la *contrattilità* e la *innervazione*. Ma ciò che importa anzitutto conoscere, si è che fra le proprietà vitali ora enunciate havvene una comune a tutti gli elementi anatomici indistintamente, e che le altre proprietà vitali e le attività funzionali alle medesime subordinate, si trovano costantemente sotto la immediata dipendenza di quella proprietà comune, senza la quale ogni manifestazione vitale tornerebbe assolutamente impossibile. Codesta proprietà comune è la *nutrizione*, vale a dire, quella proprietà vitale caratterizzata da un duplice movimento continuo di composizione e di decomposizione della materia, in seno agli elementi anatomici; ed in altri termini quella proprietà, in forza della quale la sostanza organizzata si rinnova molecola per molecola in un tempo determinato secondo la specie degli elementi, e senza distinzione alcuna degli elementi medesimi. Sopprimete la nutrizione o alteratene in qualsivoglia modo il processo, e vedrete simultaneamente scomparire o perturbarsi gli atti della innerva-

zione, della contrattilità, dello sviluppo e della riproduzione. Codesti fatti sono perfettamente dimostrati. I fisiologi per mezzo di numerosi esperimenti, e i patologi per le osservazioni raccolte nel campo della clinica, hanno luminosamente provato la necessità della nutrizione degli elementi nervosi e muscolari per la conservazione delle loro particolari attività funzionali. Anche la generazione e lo sviluppo degli elementi anatomici sono del tutto subordinati e dipendenti dal processo di nutrizione. Tutte le deviazioni nutritive degli elementi anatomici sono infatti inevitabilmente seguìte da disturbi profondi nel loro sviluppo e nella loro riproduzione. Gli stessi arresti e le stesse anomalie di struttura che non di rado si riscontrano nello sviluppo e nella formazione dei tessuti embrionali, sono altrettanti fatti dipendenti dalla deviazione della nutrizione degli elementi anatomici dal loro tipo fisiologico. — Da queste sole osservazioni si rileva chiaramente come la nutrizione, vale a dire il continuo ricambio, il rinnovamento molecolare della materia, torni assolutamente indispensabile agli elementi anatomici, perchè possano conservare integro il modo della loro funzionalità, e conseguire il loro còmpito biologico nelle condizioni normali. Ma se codesto rinnovamento molecolare è condizione imprescindibile di vita per la materia organizzata, e le manifestazioni della vita stessa si arrestano quindi definitivamente cessando cosiffatto rinnovamento, è evidente che noi non potremo relegare le attività vitali nei soli elementi anatomici figurati e molto meno nelle sole cellule, come si pretese dal Virchow e dalla sua scuola, dappoichè il rinnovamento molecolare si effettua non altrimenti che

negli elementi anatomici figurati, nelle sostanze amorfe eziandio, le quali soggiacciono per conseguenza alle medesime leggi che governano i processi fisiologici e patologici, che si compiono e si ordiscono in seno agli elementi anatomici figurati, e concorrono anch'esse per necessità alle manifestazioni dei fenomeni della vita. Sarà quindi mestieri affine di precisare il punto di partenza delle manifestazioni vitali, di astrarre dalla forma degli elementi anatomici, che è pure transitoria ed accidentale, e di penetrare nella intimità della materia organizzata, sia questa figurata od amorfa, e di pervenire fino a quelle ultime particelle, nelle quali si producono quegl' incessanti cambiamenti chimico-vitali della materia, nella cui somma consiste il processo biotico fondamentale dell'intera economia. — Le cellule infatti non sono per certo le forme anatomiche più elementari che si conoscano, e non può per conseguenza confinarsi in esse soltanto la potenza della esplicazione delle attività della materia organizzata; non è da esse soltanto che procedono le manifestazioni fenomeniche della vita. Ed è appunto su codeste considerazioni che si fonda la dottrina dell'illustre istologo inglese, il Beale, sulla costituzione dell'organismo e sulla importanza biologica delle sue parti elementari, tanto nelle piante che negli animali. Questo infaticabile osservatore si spinse molto più oltre del Virchow, imperocchè mentre questi si arrestò alla cellula, considerandola siccome la rappresentante della vita, il Beale non solo incominciò dal relegare l'attività funzionale nel nucleo, il quale secondo la sua dottrina risulterebbe costituito di una materia ch'esso chiama *germinale*, e nella quale soltanto risiede-

rebbero i poteri della vita, avendo codesta materia esclusivamente la facoltà di crescere indefinitamente, quando sia posta a contatto di un liquido nutritivo; il Beale dunque non solo confinò il movimento attivo della materia nel nucleo delle cellule, ma accennò, sulle orme del Bennet, ad una teoria molecolare, la quale se rimane tuttavia un presentimento, un'aspirazione della scienza biologica moderna, non è improbabile possa convertirsi in una dottrina solidamente basata, quante volte i mezzi di ricerca e di osservazione giungessero a metterci in grado di discernere nuove forme inaccessibili finora ai nostri sensi, o dettagli di struttura non ravvisati ancora nelle forme già note, e quando i progressi della chimica organica riuscissero a fornirci nozioni più sicure e precise sulla natura di quelle intime composizioni e decomposizioni, nelle quali consiste il ricambio materiale che si compie in seno ai tessuti della economia.

Le cognizioni infatti che noi possediamo attualmente sulla costituzione chimica degli elementi anatomici, siano figurati, siano amorfi, sono oltre ogni dire imperfette ed incomplete. Su codesto argomento tutto quello che possiamo asseverare per ora si è che le sostanze, che entrano nella costituzione dei suddetti elementi, appartengono a due gruppi distinti. Quelle del primo gruppo, che potrebbero dirsi *sostanze di costituzione*, sono di origine minerale, o di origine organica, e queste ultime sono coagulabili ad eccezione degli zuccari e dei grassi. Quelle che appartengono all'altro gruppo e che potrebbero ben chiamarsi *sostanze di denutrizione*, sono tutte di origine organica e cristallizzabili. Le sostanze

del primo gruppo forniscono agli elementi anatomici i materiali necessarî alla loro rinnovazione molecolare, quelle dell'altro gruppo vengono prodotte in seno agli stessi elementi, e da essi reietti, non essendo altro che le scorie, per così dire, i rifiuti della rinnovazione molecolare, del ricambio nutritivo della materia. In cosiffatto ricambio di sostanze nutritive e denutritive che si opera in seno agli elementi anatomici consiste appunto, come vi ho detto, il processo di nutrizione dell'organismo, che si compone perciò di due atti distinti, che sono l'*assimilazione* da un lato, e la *disassimilazione* dall'altro: nell'assimilazione i materiali nutritivi affluiscono agli elementi anatomici, e vi si fissano rimpiazzando le molecole invecchiate e perciò divenute inservibili al funzionamento degli stessi elementi: per la disassimilazione codeste molecole, invecchiate e fuori d'uso, vengono eliminate ed espulse dall'organismo sotto la forma di quei diversi materiali di riduzione, la cui presenza nei tessuti del corpo non potrebbe tornare che sommamente dannosa.

Il ricambio nutritivo dell'organismo dev'essere studiato tanto dal fisiologo che dal patologo, sotto due lati diversi, ma di una non meno uguale importanza; e sono il lato *morfologico* ed il lato *chimico*.

Nello stato fisiologico per alcuni tessuti ha luogo un rinnovamento integrale degli elementi che li costituiscono; ed infatti quasi tutti gli epitelii vanno soggetti ad una permuta incessante, indispensabile al normale adempimento della loro funzione: anche pel tessuto osseo è dimostrato che le cellule invecchiano rapidamente, restano assorbite e rim-

piazzate da cellule di nuova formazione. È pure probabile che certi elementi, che ci sembrano permanenti, si distruggano ad intervalli più o meno distanti, per essere rimpiazzati da elementi più giovani: codesto rinnovamento integrale si osserverebbe, secondo ne afferma il Wittich, nelle fibre muscolari della rana, nella quale in ogni inverno un certo numero di fasci primitivi resterebbe distrutto, per essere rimpiazzato nella successiva primavera da altrettanti fasci di nuova formazione, secondo il tipo dello sviluppo embrionario. Non è improbabile che nell'uomo possa accadere altrettanto anche nello stato fisiologico, essendosi constatato il fatto di simile scomparsa delle fibre muscolari nelle malattie, e della loro riproduzione nel periodo della convalescenza.

Negli altri tessuti ed in alcuni per lo meno parrebbe dimostrato che il ricambio si effettua soltanto chimicamente. Si sa infatti che fra tutti gli elementi anatomici del corpo umano le cellule e i tubi nervosi sono quelli che hanno la più grande longevità, non essendosi ancora potuto constatare in essi la distruzione o meglio il consumo ed il rinnovamento integrale fisiologico, dimostrato, come vi ho detto, per parecchi altri elementi anatomici. Per le cellule e i tubi nervosi si deve dunque ritenere che il ricambio della materia si faccia molto probabilmente soltanto per la sostituzione, molecola a molecola, di elementi chimici nuovi agli elementi invecchiati e quindi incapaci di funzionare ulteriormente. Ciònondimeno non posso non farvi osservare, come anche nella riparazione integrale degli elementi anatomici che vi ho detto avvenire in alcuni tessuti, e negli

epiteli segnatamente, il ricambio della materia, occorre pure in ultima analisi per la via chimica, colla differenza che mentre nei tessuti, i cui elementi perdurano nella loro integrità morfologica, il rinnovamento molecolare si effettua indistintamente nella sostanza protoplasmatica di ogni e singolo elemento, durando l'elemento al suo posto, e conservando integra la sua forma; nei tessuti al contrario, i cui elementi subiscono la riparazione integrale, dobbiamo per necessità ammettere, che la disassimilazione, ossia la riduzione molecolare si produca con preponderante attività negli elementi destinati ad essere eliminati, e l'assimilazione, ossia l'afflusso delle molecole nutritive, si effettui di prevalenza negli elementi giovani, in quelli cioè che debbono sostituirsi agli elementi scaduti, e che debbono rimpiazzarli per mantenere inalterato e continuo il còmpito funzionale cui sono destinati.

Nel ricambio molecolare chimico è necessario distinguere il ricambio chimico delle parti solide dei tessuti, dal ricambio chimico delle loro parti liquide. La conservazione dei tessuti, come pure la loro attività plastica, vale a dire la loro attività produttiva o formativa, si basa sopratutto sul ricambio chimico delle parti solide degli elementi anatomici, ossia delle membrane d'inviluppo e dei nuclei cellulari. Il contenuto liquido, che serve anche di veicolo al materiale nutritivo, e al materiale consumato, si ricambia non solo più sollecitamente delle parti solide dei tessuti, ma si ricambia pure senza alcuna interruzione. Si può quindi credere che il processo della combustione organica, della calorificazione animale, venga molto probabilmente sostenuto

dal ricambio del contenuto liquido degli elementi, ricambio che si effettua con più rapidità o con più lentezza, a seconda della maggiore o minore celerità del movimento endosmotico ed esosmotico del materiale liquido, e a seconda della maggiore o minore pressione nei capillari sanguigni, condizioni tutte che portano pure a distinguere gli organismi in quelli che sono forniti di ricambio materiale celere, ed in quelli che hanno un ricambio materiale lento.

Ciò posto facciamoci ad indagare le condizioni necessarie a mantenere nell'organismo l'equilibrio del ricambio della materia.

L'uomo, come ben sapete, è onnivoro, e nelle condizioni fisiologiche della sua esistenza per mantenere inalterato l'equilibrio del suo bilancio nutritivo, abbisogna d'introdurre nel di lui organismo una miscela di diverse sostanze alimentari, rappresentate da corpi albuminoidi, da grassi ed idrocarburi, da sali minerali e dall'acqua. Nel mio trattato di Etiologia (V. Lezione 19ª) ho fatto rilevare l'importanza che l'eccesso o la scarsezza di siffatti principii alimentari possono avere sulla salute e sulla vita dell'uomo, ed ho in pari tempo ricordato, che, secondo i cómputi del Voit, un uomo per mantenersi in condizioni normali abbisogna d'introdurre giornalmente nel di lui corpo 118 gr. di albumina secca, e 265 gr. di carbonio sotto forma di alimenti non azotati. Volendo ora precisarvi anche meglio la proporzione delle sostanze necessarie all'uomo per mantenere inalterato il bilancio nutritivo del di lui organismo, vado a riferirvi i risultati delle importanti ricerche istituite

in proposito dal nostro Prof. Moleschott (1). Secondo i calcoli di questo illustre fisiologo che ci forniscono le medie dedotte da una vasta statistica, un uomo che lavori, per mantenersi in condizioni normali, abbisogna d'introdurre giornalmente nel di lui corpo, 130 grammi di sostanze albuminose, 84 di grasso, 404 di sostanze amilacee e zuccherine, 30 di sali minerali, e 2800 d'acqua. Secondo lo stesso Moleschott, per ottenere il medesimo valore di calorie (2) e quindi il medesimo effetto meccanico, che può dare un grammo di grasso ossidandosi, si richiedono grammi 2,43 di amido. In vista di questa equivalenza si può sostituire in una certa misura dell'amido al grasso, e perciò volendo per esempio, ridurre gli 84 grammi di grasso nella razione giornaliera di un uomo che lavora, ad 80 grammi, sarebbe necessario di aumentare in proporzione la cifra delle sostanze amilacee e zuccherine, portandola a 414. Il Voit si contenta, come vi ho detto, di 118 grammi di albumina secca, ma codesta cifra sembra rispondere ad un valore individuale, e non ad una media, come qui occorre. Il Ranke dà una cifra anche minore, cioè di soli 100 grammi; ma questa è senza dubbio individuale, e per poco lavoro. Il Moleschott d'altronde giudica queste cifre del Voit e del Ranke troppo basse, ed infatti colle sue medie, si accordano

---

(1) Sulla razione del soldato italiano, relazione al Ministero della guerra. Nella rivista militare italiana, 1883.

(2) Con la parola *calorìa*, si vuole significare la quantità di calorico necessaria per elevare di un grado C.° la temperatura di un chilogramma di acqua.

egregiamente le medie calcolate dalle cifre di Valentin, Playfair, Payen, Moleschott, Forster, Pettenkofer e Voit, e di Voit solo.

Prescindendo ora dall'integrità materiale delle parti tutte che costituiscono il nostro organismo, non che dal normale adempimento funzionale di queste parti medesime, l'intromissione delle anzidette sostanze alimentari non potrà mai per se sola valere a mantenere nelle condizioni fisiologiche il ricambio della materia, essendo pur necessario il concorso di parecchie altre influenze esteriori, senza le quali l'assimilazione e la disassimilazione, che sono gli atti nei quali si compendia il processo di nutrizione, non potrebbero effettuarsi regolarmente. — Fra codeste influenze esteriori debbo anzitutto segnalarvi l'aria atmosferica. Senza l'introduzione di una sufficiente quantità di aria atmosferica, che è il vero *pabulum vitae*, non è possibile all'uomo ed agli animali di sopravvivere lungamente. La ragione di questo fatto sta in ciò che l'aria insufficiente, o in qualsiasi modo viziata, induce sempre più o meno serii disturbi nel ricambio nutritivo della materia; ed invero, per quanto scarse sieno tuttora le nostre cognizioni sul chimismo della nutrizione, è abbastanza assodato che l'ossigeno è l'agente indispensabile di tutte le reazioni fisico-chimiche dell'economia, e l'agente necessario di tutte le ulteriori trasformazioni che la materia organica deve subire in seno ai tessuti, in forza della combustione nutritiva, e che senza di esso sarebbero assolutamente impossibili e la produzione del calore, e l'assimilazione dei materiali che vengono forniti dall'alimentazione. È infatti ben noto che i due atti principali del ri-

cambio nutritivo, l'assimilazione cioè e la disassimilazione si riferiscono o meglio corrispondono in certo modo all'attività plastica e alla combustione della sostanza dei tessuti dell'organismo. La combustione consuma e, per parlare più esattamente, trasforma la materia; sotto l'influenza dell'ossigeno trasportato dall'emazie e disciolto nel plasma, negli elementi dei tessuti si dà luogo alla formazione di quei tanti prodotti escrementizi che debbono essere eliminati dalla economia perchè ad essa nocivi. L'attività plastica al contrario edifica o per lo meno mantiene inalterata l'integrità dei tessuti; sotto la sua influenza l'organismo cresce e se non cresce si conserva, in quanto che le perdite dovute al processo di combustione vengono da essa compensate, risarcite, e le molecole organiche consumate, ricambiate ed espulse, vengono surrogate da molecole nuove, destinate a subire alla lor volta la sorte di quelle ch'ebbero in precedenza sostituite. L'influenza d'altronde dell'ossigeno sulla funzione del ricambio materiale è pure dimostrata dalla parte non meno rilevante che codesto fluido aeriforme prende nella trasformazione che i materiali dell'alimentazione subiscono nell'organismo. Gli albuminati oltrechè si trasformano in quasi tutti i corpi proteici che fan parte della costituzione chimica dei nostri tessuti, e nei quali si fissano per l'assimilazione, si trasformano in adipe, e in glicogeno; oltracciò si ossidano, bruciano direttamente nel sangue dei capillari, e nel plasma circolante nell'intimità dei tessuti, contribuendo in tal guisa potentemente alla termogenesi, e diminuendo il consumo degli albuminati che formano parte integrante dei tessuti della economia. Altrettanto succede dei gelatinosi, degli adipi e delle sostanze

zuccherine che pure soggiacciono all'ossidazione, producendo acido carbonico ed acqua, e risparmiando pur essi i tessuti dell'organismo da una ossidazione soverchia e per conseguenza dannosa.

Oltre all'aria atmosferica, che a buon diritto deve ritenersi come l'agente assolutamente indispensabile nel processo di ricambio della materia, vi sono altre condizioni pur di origine esterna, la cui influenza sull'attività del processo nutritivo dell'organismo è da tutti riconosciuta, e dimostrata da fatti positivi ed indiscutibili. Io mi limiterò a ricordarvi semplicemente codesti agenti esteriori, avendo di essi e della loro maniera di operare sulle condizioni del ricambio della materia trattato a sufficienza nelle lezioni di Etiologia generale, dove potrete a vostro bell'agio studiare la parte che la luce, le abitazioni, il luogo di dimora, il soverchio ed il deficiente esercizio del corpo, l'emozioni dell'animo, la qualità e la quantità degli alimenti e delle bevande, possono avere nell'alterare più o meno profondamente il processo di nutrizione dell'organismo e delle sue parti.

Ma oltre a codeste condizioni di origine esterna anche le condizioni organiche individuali sono da tenersi in conto, potendo derivare da esse talune modalità nel ricambio nutritivo della materia, capaci di essere il punto di partenza, dato il concorso delle opportune cause occasionali, di alterazioni più o meno rilevanti a carico della nutrizione dell'organismo. Sappiamo infatti che l'attività del ricambio varia nelle differenti età della vita. E non solo varia il grado delle combustioni organiche, ma variano ancora le proporzioni della produzione e del consumo della materia.

Nella infanzia si produce in una proporzione notevolmente superiore al consumo; è questa per così dire l'età più plastica della vita, e l'energia del processo di nutrizione si dispiega a preferenza sul sistema osseo e sul sistema cerebro-spinale. Nella gioventù il ricambio materiale è pure più rapido ed attivo che nell'adulto e nel vecchio, cosicchè i processi formativi prevalgono sempre ai processi di riduzione. Nell'età matura si stabilisce un certo equilibrio fra gli esiti e gl'introiti, in quanto che produzione e consumo rimangono bilanciati: infatti l'uomo adulto si conserva, qualora le condizioni in cui vive siano favorevoli, si conserva in uno stato di buona salute e con un peso del corpo ed un volume del medesimo più o meno costante. Nel vecchio poi il ricambio della materia non solo si rallenta sensibilmente, ma la produzione diviene inferiore al consumo, prevalendo ai processi attivi di formazione, le metamorfosi regressive, ossia i processi d'involuzione, e l'organismo si avvia così gradatamente al termine fisiologico della sua esistenza, al ritorno naturale in seno alla materia inorganica. — Anche la costituzione influisce sull'attività del ricambio, come pure la individualità organica, essendovi taluni che restano costantemente magri, ad onta che mangino ad esuberanza, ed altri che, mangiando pochissimo, impinguano continuamente; ciò che dipende dall'avere i primi un ricambio soverchiamente attivo, e gli altri invece un ricambio troppo lento ed inerte.

Dalle precedenti considerazioni sul ricambio nutritivo della materia e sulle condizioni necessarie a mantenerlo nello stato di normalità, si può argomentare che fino a tanto che

durerà inalterato negli elementi anatomici cosiffatto ricambio della materia indispensabile alla loro esistenza, le loro funzioni e conseguentemente quelle dei tessuti e degli organi risultanti dalle loro combinazioni si manterranno in uno stato di perfetta normalità; mentre quando le condizioni del ricambio nutritivo si troveranno in qualsivoglia modo alterate, le funzioni degli elementi e quindi quelle dei tessuti e degli organi resteranno più o meno seriamente disturbate, e si produrrà lo *stato di malattia*, che in ultima analisi, qualunque ne voglia essere la cagione determinante, possiamo non altrimenti considerare, che quale *una più o meno seria alterazione nutritiva degli elementi anatomici, accompagnata a disordini funzionali degli elementi medesimi.* La verità di cotesto concetto puramente anatomico o meglio istologico della malattia ci viene pure dimostrata dalla possibilità di creare artificialmente delle malattie per mezzo di certe sostanze venefiche, quali sarebbero, ad es., la morfina, il curaro, l'etere, l'alcool. Queste sostanze infatti, tosto che sono assimilate, divengono parte integrante degli elementi anatomici, e ne disturbano, ed alterano le attività funzionali fino a tanto che durano nell'organismo. E che questo temporaneo disordine funzionale degli elementi anatomici, indotto dalle anzidette sostanze, sia la conseguenza di una transitoria lesione di nutrizione dei medesimi, di una alterazione della loro costituzione chimica, rimane provato dalle alterazioni di struttura degenerative od ultranutritive, che si producono negli elementi anatomici, quante volte l'azione di quelle stesse sostanze si ripeta frequentemente o si dispieghi per un tempo più o

meno lungo sugli elementi medesimi. La patogenesi della cirrosi epatica per abuso delle bevande alcooliche ne fornisce uno splendido e patentissimo esempio. Un altro esempio ci vien fornito dal fosforo che determina la decomposizione dei materiali albuminoidi esistenti nei tessuti del corpo. Anche l'azione dei molteplici e svariati agenti infettivi sull'organismo animale non si dispiega altrimenti che alterando più o meno profondamente la costituzione degli umori e la struttura delle parti solide dell'organismo medesimo, donde quelle più o meno gravi perturbazioni dei fenomeni generali e locali dipendenti dal pervertito ricambio della materia, che sogliono osservarsi in simili contingenze morbose. È pur vero che contro al concetto puramente anatomico dello stato di malattia abbiamo il fatto della esistenza di processi morbosi, nei quali manca o per lo meno non si riesce a discuoprire per mezzo dei sensi, tuttochè sussidiati dagli opportuni strumenti, alcuna materiale alterazione a carico degli elementi anatomici, capace di renderci conto dei fenomeni clinici constatati durante la vita dell'individuo. Ma il valore di codesta obbiezione non è che apparente, sapendosi bene che come si dànno dei processi mantenuti da alterazioni manifeste e che la penetrazione delle lenti dei nostri microscopi ci permette di constatare in seno agli elementi anatomici, ve ne sono altri, nei quali la materialità dell'alterazione, quantunque non manifesta, si deve ritenere consista in una lesione dell'aggruppamento molecolare, del chimismo della materia e che le sole ricerche della chimica biologica, sventuratamente ancora ben poco avanzate, potrebbero rivelarci nella loro essenza e nelle loro modalità

differenti. L'esistenza d'altronde di siffatte alterazioni dell'aggregato molecolare non può essere contestata, autorizzandoci ad ammetterla parecchi fatti bene assodati sulle modificazioni del chimismo che alcuni elementi anatomici ci presentano costantemente nel loro stesso funzionamento fisiologico; ne siano di esempio le alterazioni chimiche che il muscolo subisce durante il riposo e durante il lavoro, ossia durante la contrazione che gli fa assorbire, come forse saprete, una maggior proporzione di ossigeno. D'altronde se non si ammettessero codeste alterazioni molecolari, sarebbe assolutamente impossibile il renderci conto dei disordini funzionali che ci vengono presentati da quegli organi e quei tessuti, nei quali il microscopio non riesce a rivelare l'esistenza di alcuna alterazione morfologica. Nei casi dunque di malattie senza lesioni manifeste, è la imperfezione delle nostre cognizioni, è la insufficienza dei nostri mezzi attuali di ricerca che dobbiamo accusare, e non affermare la mancanza di modificazioni materiali nella costituzione degli elementi anatomici.

Partendo da questi dati potremo ben considerare i numerosi *processi morbosi* che si ordiscono e svolgono in seno ai tessuti dell'organismo dell' uomo e degli animali, *quali altrettanti disturbi, altrettante alterazioni del ricambio nutritivo della materia.* E sia che questi processi si presentino localizzati in una parte più o meno circoscritta del corpo, sia che rivestano la forma di affezioni generali, di processi più o meno diffusi nell'organismo, le condizioni non cambiano, la loro natura fondamentale rimane costantemente la stessa, è il disturbo nutritivo degli elementi

anatomici, quello che costituisce l'essenza del processo morboso. Nei casi in cui il processo morboso è per sua natura locale, il disturbo nutritivo rimarrà circoscritto a certe regioni del corpo, a certi tessuti, a certi organi, ed anco a certi gruppi di unità elementari; quando invece è generalizzato, il processo avrà sede nell'intero organismo o per lo meno sopra molti punti dell'organismo medesimo, con questo di particolare che, a seconda della speciale natura della causa da cui ebbe origine il disturbo nutritivo, certi elementi e certi tessuti si troveranno a preferenza di altri e più sollecitamente attaccati. E se il fatto dell'alterazione di nutrizione apparisce evidente per non pochi processi morbosi, quali sarebbero, ad esempio, le anemie locali, la cangrena, le ipertrofie, l'atrofia, l'anemia generale, non parrebbe a prima giunta manifesto in quei processi che sono caratterizzati da cambiamenti nella evoluzione degli elementi anatomici, come occorre di osservare, per es., nel processo rachitico, e in quei prodotti di nuova formazione, il cui tipo potrebbe esserci rappresentato dal cancro, e nel quale si ha pure un disturbo eterotopico nella generazione degli elementi anatomici; ma anche in codesti casi il fatto della lesione nutritiva non può essere revocato in dubbio, se si riflette che la generazione e lo sviluppo degli elementi anatomici sono mai sempre dipendenti e subordinati al processo di nutrizione. Oltracciò si conosce pure che le alterazioni di sviluppo e le stesse aberrazioni generative degli elementi, sono sempre riferibili a disturbi generali avvenuti nello stato dell'organizzazione, determinati accidentalmente o prodottisi per disposizioni originarie trasmesse

per la via del retaggio dai genitori alla prole. Ed infatti quella particolare vulnerabilità degli organi e dei tessuti che ci presentano molti individui di una stessa famiglia, e per parecchie generazioni successive, non potrebbe altrimenti spiegarsi che coll'ammettere una speciale tendenza delle parti per natura vulnerabili, a subire in certi periodi della vita, e dietro l'azione di certe cause occasionali, modificazioni più o meno profonde nello stato della loro organizzazione. E queste modificazioni sia che abbiano la loro sede negli umori, sia che l'abbiano nelle parti solide del nostro corpo e sebbene ci siano completamente sconosciute nella loro intima essenza, nella loro vera natura non potremo a meno di considerarle quali altrettante anomalie del processo di nutrizione, aventi per risultato finale, ora lo arresto di formazione e di sviluppo di certi elementi, ora la ipergenesi di elementi non dissimili dai normali, ed ora infine la produzione di elementi nuovi che rimpiazzano gli elementi normali, procurandone la scomparsa definitiva.

In questo trattato dei processi morbosi in generale, più che in tutte le altre parti della patologia, c' imbatteremo frequentemente in argomenti nei quali l'istologia patologica ha una parte rilevantissima. Consultate i trattati di patologia generale del Bouchut, dell'Uhle e Wagner, del Lebert, del Samuel, ecc., e specialmente laddove si parla delle produzioni neoplastiche, delle nuove formazioni patologiche e troverete l'istologia svolta nei suoi particolari, presso a poco come la si rinviene nelle opere di anatomia patologica e nei trattati che ne formano speciale argomento di studio. Ma io, fedele al mio principio didattico (V. p. 1ª, *Prelez.*) già al-

trove dichiarato, quello cioè di non doversi invadere senza ragione il campo dell'altrui insegnamento, mi occuperò della istologia patologica soltanto entro i limiti delle attinenze, che essa può avere collo studio della genesi, dello svolgimento e della terminazione dei numerosi e svariati processi morbosi che s'incontrano nell'umano organismo, giovandomi dei fatti rivelati dal microscopio per interpetrare nel miglior modo possibile le molteplici questioni che ci si presenteranno a risolvere nello studio che andremo a fare dei processi morbosi in generale.

Voi sapete che nell'uomo e negli animali gli elementi anatomici traggono dal sangue i materiali della loro nutrizione, che giungono ad essi attraverso una inestricabile rete di canalicoli d'irrigazione, che trovansi, come venne discoperto dal Virchow, anche nei tessuti sforniti di vasi sanguigni, come sarebbero le cartilagini, i tendini, la cornea, il tessuto fondamentale del cordone ombellicale, ecc. Il sangue infatti fornisce il materiale gassoso di nutrizione, che, come sapete, è l'ossigeno che trovasi raccolto nello stroma dei globuli rossi e disciolto nel plasma, il quale alla sua volta fornisce pure agli elementi anatomici tutti gli altri principii immediati minerali ed albuminoidi necessari al loro rinnovamento molecolare. D'altra parte il sangue raccoglie i differenti prodotti della disassimilazione organica, tanto gassosi che liquidi, e ne libera l'organismo, cacciandoli pei diversi emuntori. Ciò posto, se tutti gli elementi anatomici

sono alimentati dal sangue, e vivono in quanto che esso fornisce loro i mezzi necessari al mantenimento della loro esistenza, manifestamente apparisce l'importanza di codesto umore nell'economia, e si comprende ancora facilmente, come tutte le alterazioni nella composizione del medesimo e le modificazioni relative al modo della sua distribuzione negli organi e nei tessuti del corpo umano, abbiano ad influire notevolmente sulle condizioni della nutrizione degli elementi anatomici. E sono appunto codeste considerazioni che ci rendono la ragione per cui la maggior parte dei trattatisti di patologia generale incominci lo studio dei processi morbosi da quelli che sono dipendenti da alterazioni del circolo e della composizione del sangue, dallo studio cioè della patologia della circolazione e della ematopatologia. Infatti essendo il sangue l'umore donde tutti gli altri tessuti traggono il loro alimento, i principii necessari alla loro nutrizione, alla loro vita, parrebbe logico di premettere allo studio delle alterazioni diverse cui possono andar soggetti i tessuti e gli organi della economia, quello delle alterazioni discrasiche, delle anomalie di costituzione del sangue; ma se si riflette alle scarsissime cognizioni che abbiamo rispetto alle possibili alterazioni della crasi sanguigna, e che queste alterazioni, ad eccezione forse di quelle che occorrono nelle malattie d'infezione, e in certi avvelenamenti, e della cui vera natura pure conosciamo ben poco, queste alterazioni della crasi sanguigna sono in tutti gli altri casi da ritenersi secondarie e dipendenti da processi morbosi delle parti solide, parrebbe più naturale e più consentaneo alla ragione, che lo studio delle alterazioni patologiche che si svolgono

nelle parti solide dell'organismo dovesse precedere quello delle alterazioni della crasi del sangue e degli altri umori che traggono da questo la loro origine. Io credo dunque che il miglior partito sia quello d'incominciare lo studio dei processi morbosi in generale, da quello dell'*isto-fisio-patologia*, dallo studio cioè delle alterazioni diverse cui possono andar soggetti gli elementi anatomici e che in ultima analisi corrisponde a quello della *patologia del processo di nutrizione*; imperocchè la conoscenza dei moltissimi fatti che ci saranno rivelati dal microscopio e dalle reazioni istochimiche sulle alterazioni cui possono andar soggetti gli elementi anatomici, ci agevoleranno senza meno la via per meglio intendere la natura, i caratteri e lo svolgimento di quegli altri processi morbosi più o meno complicati, che interessano i diversi sistemi ed apparecchi organici dell'economia.

Eccovi pertanto il programma che intendo seguire nella trattazione di questa importante parte di studio della Patologia generale.

In una 1ª serie di lezioni vi esporrò, come vi ho detto, l'*isto-fisio-patologia generale*, nella quale passeremo in rassegna tutti quei processi morbosi che sono dipendenti da alterazioni, da disturbi del processo di nutrizione. In una 2ª serie, studieremo tutti quei processi morbosi che sono collegati e dipendenti dalle *alterazioni del sangue e delle vie circolatorie*: in codesto studio comprenderemo quindi le *discrasie sanguigne*, come pure le *malattie d'infezione* e *certe forme d'intossicazione*. La 3ª serie di lezioni abbraccierà lo studio della *termopatologia gene-*

rale e segnatamente quello del *processo febbrile*, o meglio del fenomeno *febbre*. Nella 4ª serie passeremo in rassegna i processi morbosi dipendenti dalle *alterazioni delle funzioni digestive, respiratoria* ed *uropojetica*. Nella 5ª infine ci occuperemo di quei processi che sono collegati direttamente ad *alterazioni delle funzioni del sistema nervoso*, tanto *centrale* che *periferico*. Incominciamo dallo studio della *patologia del processo di nutrizione* (isto-fisio-patologia generale).

LEZIONE SECONDA

Considerazioni generali sulla patologia del processo di nutrizione. — Della influenza del sistema nervoso sul ricambio nutritivo della materia. — Teoria dei nervi trofici. — Insufficienza delle prove sperimentali per dimostrarne la esistenza. — Fatti clinici diretti a dimostrare la possibile origine delle lesioni trofiche dei tessuti, da alterazioni patologiche del sistema nervoso periferico e centrale. — Lesioni trofiche della cute e sue dipendenze. — Atrofia e necrosi delle ossa. — Lesioni articolari. — Decubiti cangrenosi. — Centri probabili delle influenze trofiche. — Influenza dei nervi vaso-motori sul processo di nutrizione. — Divisione dello studio della patologia del processo di nutrizione. — Processi dovuti a lesioni semplicemente nutritive degli elementi anatomici; e processi di lesa formazione degli elementi medesimi. — Ordine ed argomenti di codesto studio.

SIGNORI,

Il ricambio nutritivo della materia, come vi dissi nella precedente lezione, si effettua tanto negli elementi anatomici figurati, quanto in seno alle sostanze amorfe, che en-

trano nella composizione degli organi e dei tessuti del corpo animale. Noi peraltro nulla conosciamo, e forse nulla conosceremo giammai di positivo, intorno a quella serie di trasformazioni molecolari e di combinazioni chimiche, che debbono pur troppo avvenire, sotto l'influenza della vita, negli intimi recessi della materia organizzata, e che si passano tra l'assunzione dei primi materiali di ricambio, che sotto forma solida, liquida e gassosa introduciamo nel nostro organismo, e quello stato della materia medesima, o per meglio dire degli elementi anatomici, che noi possiamo constatare, quale risultato finale del processo di nutrizione, tanto con le osservazioni microscopiche, quanto per mezzo delle indagini chimiche, ben inteso fin dove ci vien consentito dalle condizioni in cui trovasi attualmente cosiffatto genere di ricerche. Ed infatti, se possiamo assicurare che l'acqua che ritroviamo nella saliva, nella bile, nell'urina, è in gran parte quell'acqua istessa che abbiamo introdotto nel nostro stomaco, e che penetrata nel torrente circolatorio è stata trasportata dal sangue nei varii organi secernenti, attraverso i quali è semplicemente trasudata, nulla possiamo dire degli altri principii inorganici, e dei sali segnatamente, rispetto alle modificazioni che subiscono nell'intimità dei tessuti, e la parte che essi hanno nella costituzione dei tessuti medesimi. Parimenti nulla affatto sappiamo dei cambiamenti che subiscono le sostanze organiche che la linfa trasporta nei diversi tessuti del corpo, perchè non conosciamo ancora il modo onde questi assimilano i principii che convengono allo stato della loro organizzazione, anzi non sappiamo neppure come codesti principii pervengono nei tessuti che deb-

bono assimilarli. L' Hoppe infatti ha, non è molto, dimostrato, non potersi accettare l'opinione di coloro i quali credono di affermare che il materiale che affluisce agli elementi anatomici vi giunga per diffusione, e lo ha sopratutto dimostrato per le sostanze albuminoidi, per i grassi e per la lecitina, perchè siffatte sostanze in soluzioni acquose non posseggono alcuna capacità di diffusione. È quindi indispensabile che l'assimilazione dei materiali trasportati dalla linfa avvenga, per lo meno per le sostanze anzidette, in una maniera totalmente diversa, rapporto alla quale nello stato attuale delle nostre cognizioni bio-chimiche, non possiamo presentare che delle ipotesi. Anche sugli altri processi chimici che si compiono nel protoplasma degli elementi dei tessuti, e la cui mercè si formano le varie secrezioni del corpo, si svolge il calorico, si producono i movimenti, e si compie lo sviluppo e la rigenerazione degli elementi dei tessuti medesimi, ci troviamo completamente nel buio. Nulla infatti sappiamo come si producano per l'attività fermentativa, posseduta in un grado elevato dagli elementi cellulari di certi organi, le scissioni di certe sostanze complicatissime, e dei corpi albuminoidi segnatamente; ignoriamo pure del tutto i dettagli dei processi di ossidazione e di quei processi sintetici eventuali, che debbono avere pur troppo una non lieve importanza nel rinnovamento materiale dei tessuti. Nulla dunque o quasi nulla conoscendosi da noi sulla essenza di quegli intimi cambiamenti chimici, molecolari, che occorrono in seno alla materia vivente, dobbiamo di necessità limitare le nostre ricerche alla conoscenza dello stato in cui ci è dato di rinvenirla, dobbiamo cioè contentarci

di investigare i risultati, gli effetti che si determinano a carico degli elementi anatomici in conseguenza del ricambio della materia, tanto nelle condizioni normali dell'organismo, quanto allorchè operarono sul medesimo cause esterne od interne di malattia. Ora codesto stato della materia organizzata vivente noi non potremo giustamente apprezzarlo, conoscerlo, per quanto è possibile, che studiando anzitutto le condizioni di esistenza, lo stato cioè degli elementi ana tomici figurati, imperocchè, sebbene, come già vi ho detto, il rinnovamento molecolare si effettui pure, e nella stessa guisa, nelle sostanze amorfe e nelle stesse granulazioni elementari, la normalità della costituzione istologica di un tessuto, o le sue svariatissime alterazioni patologiche, saranno senza meno e più facilmente riconosciute e determinate con l'esame degli elementi anatomici figurati, di quelli elementi cioè i quali mentre costituiscono la quasi totalità dei tessuti dell'organismo, debbono pure a buon diritto essere considerati, siccome le unità organiche per eccellenza, i più semplici corpi organizzati, nei quali può dimostrarsi individuata la vita dell'intero organismo, e nei qaali ci è in pari tempo permesso di studiare direttamente le ragioni delle differenti modalità, sotto cui ci si possono presentare i tessuti del corpo, allorchè rimasero alterati per la influenza delle svariate e molteplici cause di malattia. — E che la vita possa trovarsi con tutti i suoi fenomeni individuata negli elementi cellulari, ci viene solennemente dimostrato dal fatto che nelle infimissime classi della scala zoologica e fitologica, si trovano delle individualità organiche costituite da una sola ed unica cellula, nella quale trovansi riunite

e manifeste tutte le attività fenomeniche della vita, presentandoci codesti esseri monocellulari, e con tutta evidenza, i fenomeni della nutrizione, del movimento, della riproduzione e quindi della nascita e della morte, non altrimenti che gli organismi i più elevati e complessi.

Dallo studio pertanto degli elementi anatomici figurati noi potremo argomentare le condizioni, nelle quali durante la vita si effettuava la nutrizione dei corrispondenti tessuti, e quindi conoscere se gli atti differenti onde risulta cosiffatto processo, l'*assimilazione* cioè e la *disassimilazione*, e dal cui giusto equilibrio dipende la normalità del ricambio, ebbero per risultato definitivo l'*esagerazione*, la *deficienza* o il *pervertimento* di codesto ricambio della materia, nei quali stati noi troviamo costantemente fuorviati dal tipo fisiologico, *la conformazione degli elementi anatomici figurati, la loro disposizione nella costituzione dei tessuti e le manifestazioni delle loro attività funzionali.*

Prima d'incominciare lo studio della patologia del processo di nutrizione ne' suoi argomenti speciali, trovo indispensabile richiamare la vostra attenzione intorno ad alcuni fatti importanti che si riferiscono all'influenza del sistema nervoso sul ricambio nutritivo della materia, e la cui conoscenza potrà agevolarci la interpretazione di certi fenomeni morbosi, la ragione di essere dei quali si trova appunto in una più o meno grave alterazione del processo di nutrizione.

È anzitutto necessario sappiate come da alcuni fisiologi sia stata ammessa l'esistenza di un terzo gruppo di nervi, distinti dai sensitivi e dai motori, il gruppo dei così detti

nervi trofici, di quei nervi cioè, che si credettero destinati esclusivamente a governare gli atti della nutrizione, a regolare nella intimità dei tessuti il ricambio della materia. Ma rapporto a codesti nervi debbo incominciare dal dirvi, che mentre l'anatomia non è ancora riuscita a dimostrarne l'esistenza, la fisiologia per un lato e la patologia per l'altro non hanno potuto finora stabilire a sufficienza la loro necessità. Con tutto ciò il Bernard credette che il gran simpatico potesse non essere del tutto estraneo all'ufficio di nervo trofico, avendo scritto in proposito: « secondo noi il « gran simpatico non è soltanto un nervo vaso-motore, esso « influenza direttamente la calorificazione, in quanto che « ha una parte essenziale nel regolare i fenomeni fisici e « chimici che si compiono in seno ai tessuti, allorchè questi « entrano in conflitto col sangue per mezzo della circola- « zione capillare ».

Anche il Brown-Sequard nel 1858 espresse nettamente la sua opinione su codesto argomento, dicendo « che il sistema « nervoso può aumentare direttamente l'attrazione moleco- « lare dei tessuti verso il sangue, mentre la dilatazione « dei vasi ne è un fenomeno concomitante. » Il sistema nervoso dunque agirebbe, secondo il Brown-Sequard, primitivamente e senza intermediarii sul parenchima dei tessuti. — Ma quegli che in una maniera veramente esplicita credette di affermare l'esistenza dei nervi trofici, si fu il Samuel, il quale nel 1860 emise una speciale teoria su cotesti nervi, considerandoli appunto quali nervi destinati a presiedere il movimento nutritivo della materia. Egli riteneva che i nervi trofici fossero collegati ai gangli ce-

rebrali ed intervertebrali, i quali avrebbero l'ufficio di organi centrali rispetto ai nervi trofici, che considerava quali semplici conduttori. Egli distinse cosiffatti nervi in *centripeti* che condurrebbero verso i centri le impressioni che sono in rapporto con la nutrizione, e in nervi *centrifughi* la cui paralisi avrebbe per conseguenza l'atrofia delle parti nelle quali si distribuiscono, mentre la loro irritazione risveglierebbe in queste un processo d'infiammazione. In conclusione, secondo questa teoria del Samuel l'attività nutritiva sarebbe il risultato di una forza inerente alle molecole o agli elementi dei tessuti, e i nervi trofici sarebbero i regolatori di codesta forza, della quale modererebbero o esalterebbero l'energia, a seconda dei casi.

Gli sperimenti peraltro sui quali il Samuel credette stabilire la sua teoria, fallirono completamente nelle mani di altri sperimentatori, di maniera che può ben affermarsi oggigiorno, che la esistenza dei così detti nervi trofici trovasi contradetta tanto dalle ricerche anatomiche, quanto dagli sperimenti fisiologici. Da codesti sperimenti infatti, che il Magendie fu tra i primi ad istituire, e pei quali si riuscì a dimostrare, che alla sezione dei nervi ordinari, tengono dietro alterazioni più o meno rilevanti di nutrizione a carico delle parti influenzate dai nervi che furono recisi, da codesti sperimenti non fu possibile trarre criteri attendibili per ammettere con tutta sicurezza l'esistenza dei così detti nervi trofici, o per lo meno di filamenti nervosi trofici, per la ragione che le alterazioni della sensibilità e della motilità, che conseguono alla sezione dei nervi, possono benissimo, secondo ne pensa la maggioranza dei fisiologi, ren-

derci conto delle lesioni di nutrizione che si manifestano a carico delle parti, nelle quali rimasero per la sezione dei nervi aboliti il senso ed il movimento. Per esempio, se si taglia in un coniglio il nervo trigemino nel cranio alla perdita della sensibilità in quelle parti della faccia nelle quali esso funziona da nervo di senso, tien dietro in brevissimo tempo, per lo più entro le 24 ore, l'opacamento della cornea, che è foriero di una infiammazione che può invadere tutto l'occhio e finire con la completa disorganizzazione dell'occhio stesso. Ora considerando la delicatezza di struttura dell'occhio e con quanta previdenza la natura ne ha garantite la conservazione col meccanismo delle palpebre e colla benefica secrezione delle lagrime, è ben ragionevole lo ammettere che i fenomeni inflammatori, di cui vi ho parlato, possano essere semplicemente l'effetto della irritazione prodotta dai polviscoli e dal contatto di altri corpi estranei, cui può trovarsi sottoposta la superficie oculare, non più protetta, non più guidata dalle sensazioni essendo queste rimaste distrutte dalla sezione del nervo. — Un altro esempio sperimentale, addotto come prova dell'azione trofica dei nervi, sarebbe quello della pneumonite costantemente letale, che consegue alla recisione dei due nervi vaghi. Ma anche in codesto caso la più plausibile spiegazione del fatto nulla avrebbe che fare con la supposta esistenza di fibre trofiche nei cordoni nervosi del vago, dappoichè parrebbe più consentaneo alla ragione di credere che in conseguenza della paralisi indotta nell'esofago e nella laringe dalla sezione dei vaghi, i cibi accumulandosi nel faringe e penetrando quindi nelle vie respiratorie, vi pro-

movessero un processo d'infiammazione, donde la pneumonite attribuita alla lesione delle pretese fibre trofiche del nervo vago.

Ciò premesso, debbo pur nondimeno farvi conoscere che di fronte a queste scarse ed incerte indicazioni delle ricerche sperimentali e dalle quali nulla si può argomentare rapporto alla esistenza di speciali fibre trofiche nei cordoni nervosi, possiamo addurre una serie abbastanza numerosa di fatti raccolti nel campo della clinica, i quali hanno manifestamente provato che non solo le alterazioni del sistema nervoso periferico, ma quelle pure del sistema nervoso centrale, e del midollo spinale segnatamente, possono dar luogo a delle lesioni trofiche più o meno gravi a carico di molti tessuti del corpo.

Nelle affezioni nevralgiche, per esempio, sono state ben frequentemente constatate dai clinici alterazioni nel colorito, nel numero, nella grossezza e nell'accrescimento dei capelli e dei peli, non che l'assottigliamento della cute e l'atrofia del sottostante pannicolo adiposo. — Così pure in seguito ad irritazione dei cordoni nervosi periferici si veggono non di rado prodursi sulla cute svariate forme eruttive, come l'eritema, l'eresipela, l'orticaria, il lichene, l'ectima, l'eczèma e sopratutto quelle forme di eruzioni vescicolari, distinte con l'epiteto di *erpetiformi,* fra le quali è da annoverarsi la *zona,* o *zoster,* dovuta secondo la maggioranza dei dermatologi, a lesioni inflammatorie dei cordoni nervosi corrispondenti alla sede dell'eruzione, ed aventi per lo più il loro punto di partenza nei gangli spinali (Baerensprung). — Un esempio veramente splendido di lesioni trofiche della

cute dovute ad alterazione dei nervi, l'abbiamo in quella forma di lebbra, designata coll'epiteto di *anestesica*, il cui processo morboso iniziale, siccome è stato dimostrato dalle importanti ricerche del Virchow, consisterebbe in una perinevrite caratterizzata da una speciale proliferazione cellulare che si sviluppa nell'intervallo dei tubi nervosi, che ne rimangono a poco a poco atrofizzati e distrutti. — In conseguenza di lesioni dei nervi periferici, per lo più di origine traumatica, si dà luogo ancora a quell'affezione della cute che è stata descritta dai chirurgi americani, sotto il nome di *glossy-skin*, ossia *cute glabra*, *cute liscia*. La pelle infatti in codesta alterazione trofica si presenta levigata, pallida ed anemica; le glandole sudoripare rimangono più o meno atrofizzate, e la loro secrezione per conseguenza diminuisce notevolmente; l'epidermide si screpola, come le unghie che si mostrano ancora incurvate in modo particolare; si tratta infine in codesto caso di una speciale infiammazione della cute che termina con l'atrofia della stessa e del derma segnatamente. Altre volte invece, parimenti in seguito di lesioni dei nervi periferici, si rivela un anormale ispessimento ed una tumefazione tanto della cute, quanto dei tessuti sottoposti, prodotta da uno stato edematoso di queste parti medesime.

Nelle lesioni traumatiche dei tronchi nervosi periferici anche le ossa possono atrofizzarsi, e cadere necrosate in seguito a periostite: le articolazioni pure si gonfiano, divengono dolenti e nella maggior parte dei casi finiscono col rimanere in breve tempo anchilosate: i muscoli striati

subiscono quella stessa atrofia che si determina in essi per la recisione sperimentale dei loro nervi motori.

Nelle malattie spontanee e nelle lesioni traumatiche del midollo spinale si osservano le medesime lesioni di nutrizione che abbiamo ora veduto determinarsi in seguito ad alterazione dei nervi periferici. Nella emiplegia da causa cerebrale si è pure osservata la rapida manifestazione di lesioni articolari. Per alterazioni poi di certe parti del cervello, per esempio, del talamo ottico, del corpo striato, del ponte del varolio, siccome è stato osservato dallo Schiff, dal Brown-Sequard, e dall'Ebstein, si producono delle ecchimosi nei polmoni, nella pleura, e sopratutto nello spessore delle pareti stomacali.

Un'altra grave lesione trofica dei tessuti che può manifestarsi nel decorso di alcune forme morbose dei centri nervosi, è rappresentata dai così detti *decubiti cangrenosi*. In certe malattie del cervello e del midollo spinale, la formazione degli anzidetti decubiti si può effettuare con straordinaria rapidità, potendo la necrosi della cute manifestarsi nel termine di pochi giorni e talvolta anche di poche ore, dopo la invasione della malattia. Sebbene in alcuni di codesti casi la formazione dei decubiti cangrenosi possa essere favorita dalla pressione delle parti, ancorchè leggerissima, e di breve durata, non mancano esempii, per verità eccezionali, in cui la distruzione necrotica della pelle e dei sottostanti tessuti si produsse indipendentemente da qualunque pressione e da qualsivoglia altra causa occasionale. Il Samuel, uno dei pochi patologi che si sono occupati dello studio di codesti decubiti nelle malattie del sistema nervoso centrale, propose

designarli con la denominazione di *decubiti acuti* o di *escare a rapida formazione*, per differenziarli da quell'altra forma di decubiti cangrenosi, che pure si producono lungo il decorso delle affezioni cerebro-spinali, ed ai quali compete propriamente il nome di *decubiti cronici*, poichè si manifestano in modo più lento e nei periodi avanzati della malattia, e più specialmente in quelle parti che rimasero per lungo tempo soggette ad una compressione qualunque e nelle quali si presentano subito coi caratteri di una necrosi della pelle e dei sottoposti tessuti.

I decubiti acuti han sede per lo più nella regione sacrale, o nei dintorni della medesima, ma possono ancora manifestarsi sopra tutte quelle parti del tronco e dell' estremità che possono trovarsi sottoposte ad una pressione, sia anche la più leggiera e di brevissima durata. Alcuni giorni od alcune ore dopo la invasione della malattia cerebrale o spinale, e talvolta in seguito ad una repentina esacerbazione della forma morbosa, si veggono apparire sopra alcuni punti della pelle una o più placche eritematose, di una estensione variabile, ed a contorni più o meno irregolari. La pelle presenta un colorito ora roseo, ora di un rosso scuro ed anco violaceo, ma che si dilegua sempre momentaneamente sotto la pressione del dito. Nel giorno susseguente, o al più due giorni dopo la comparsa delle placche eritematose, si sviluppano nel centro delle medesime un certo numero di vescicole contenenti un liquido ora limpido ed incoloro, ora più o meno opaco, rossastro o di colore bruno. Molte volte l'alterazione della pelle si arresta a questo punto, e in questo caso le vescicole si vuotano e si

disseccano; ma in altri casi l'epidermide sollevata si lacera, si distacca a lembi e lascia a nudo una superficie di un rosso vivo, disseminata di punti o di chiazze bluastre, o violacee prodotte da una infiltrazione sanguigna del sottoposto tessuto dermico. In simili casi, siccome è stato più volte dimostrato dalle autopsie, anche il tessuto cellulare sottocutaneo e talora gli stessi muscoli sottostanti, si trovano infiltrati di sangue. Le placche violacee si estendono rapidamente in larghezza e non tardano a confondersi le une con le altre, riunendosi pei loro margini. Poco dopo si produce nei punti occupati da esse una mortificazione del derma, che limitata dapprincipio alla superficie, si approfonda rapidamente, dando luogo alla formazione di un'escara più o meno spessa. Succede un lavorio di reazione che tende alla eliminazione dell'escara, seguita nei casi più fortunati, da un periodo di riparazione, il cui compimento definitivo rimane molte volte contrariato da diverse cagioni. Il processo di mortificazione dei tessuti nei casi in cui la riparazione fallisce, tende ad invadere sempre più i tessuti profondi. La devastazione che ne risulta raggiunge alle volte l'estremo grado, di maniera che si veggono aperte le borse sierose trocanteriche, il trocantere spogliato del suo periostio, i muscoli, i tronchi nervosi, ed i rami arteriosi anche di un certo volume messi a nudo completamente. Ma il caso più serio è senza meno quello in cui si dà luogo allo scuoprimento e alle perdite di sostanza del sacro e del coccige, alla distruzione del legamento sacro-coccigeo e all'apertura consecutiva del canale sacrale. In seguito di queste alterazioni dei tessuti, il pus e l'icore cangrenoso infiltrano il

tessuto cellulo-adiposo che ravvolge la dura madre, e quando questa membrana resta distrutta penetrano rapidamente nella cavità aracnoidea.

Le successioni morbose che possono essere determinate dalla formazione dei decubiti cangrenosi, qualunque ne sia l'origine ed il decorso, sono l'infezione putrida o settica, l'infezione purulenta e l'embolie cangrenose, per le quali si vanno a produrre delle metastasi cangrenose, che si osservano di preferenza negli organi polmonari. Ma oltre a queste successioni morbose, possono pure manifestarsi altre gravi complicazioni a carico dello stesso sistema nervoso centrale, fra le quali sono anzitutto da noverarsi la *meningite ascendente purulenta semplice* e la *meningite ascendente icorosa*, di cui parecchi rimarchevoli esempi sono stati riferiti e descritti dal Baillarger e dal Lisfranc.

Relativamente alla patogenesi del decubito acuto nelle malattie cerebro-spinali, vi dirò seguendo lo Charcot che si è particolarmente occupato di codesto argomento, che la causa organica di cosiffatta lesione trofica della cute, allorchè si manifesta nelle lesioni cerebrali, si dovrebbe molto verosimilmente riporre in una irritazione di certe regioni dell' encefalo, che nello stato normale avrebbero una influenza più o meno diretta sulla nutrizione delle diverse sezioni del tessuto cutaneo. Rispetto alla patogenesi del decubito acuto da causa spinale, lo stesso Charcot, escludendo nella produzione della necrosi dermica, quasi del tutto la influenza della pressione, non che quella della paralisi vasomotoria, che può mancare assolutamente, ritiene che il fatto dominante costantemente sia l' irrita-

zione viva di una regione più o meno estesa del midollo spinale, anatomicamente dimostrata il più spesso dalle lesioni caratteristiche della mielite acuta e peracuta, e clinicamente dai sintomi proprii di cotesto genere di alterazioni dello stesso midollo. La produzione quindi delle lesioni trofiche che terminano con la mortificazione dei tessuti, e nel caso delle affezioni spinali dei tessuti della regione sacrale, non dipenderebbe da un difetto di azione, ma da uno stato d'irritazione in cui si troverebbe il midollo, conclusione codesta che sarebbe anche affermata dai risultati ottenuti per gli sperimenti sugli animali, dai quali sarebbe stato dimostrato che le ulcerazioni cangrenose al sacro, non si verificano nel caso di semplici sezioni del midollo spinale, ma soltanto nei casi in cui si è ordito un processo d'infiammazione nei limiti della stessa lesione spinale. Aggiungasi infine che le osservazioni dello Charcot avrebbero pure dimostrato che non tutte le parti costituenti il midollo spinale possono sotto l'influenza di una condizione irritativa dar luogo alla manifestazione del decubito acuto. La frequenza rilevante di cosiffatta complicazione nei casi di ematomielia, e di mielite acuta centrale, porterebbe a credere che la sostanza grigia avesse la parte principale nella produzione del fenomeno, quantunque si abbiano delle osservazioni che proverebbero pure come le irritazioni di certi determinati punti dei fasci bianchi posteriori fossero parimenti capaci di dar luogo alla necrosi della pelle. Oltracciò sembra perfettamente stabilito che neppure tutte le parti della sostanza grigia possano produrre il risultato in discorso, ed infatti le irritazioni le più violenti delle corna

anteriori, non hanno giammai per conseguenza la formazione del decubito acuto, la qual cosa viene manifestamente provata dalla mancanza costante di codesta complicazione, tanto nella paralisi infantile, quanto nella paralisi spinale dell'adulto, malattie che sono anatomicamente caratterizzate da lesioni inflammatorie acute, sistematicamente confinate nelle corna anteriori.

Ho creduto riportarvi tutte queste osservazioni raccolte nel campo della clinica, per dimostrarvi con argomenti di fatto tutta la influenza che il sistema nervoso, e il centrale segnatamente, può esercitare sulla nutrizione dei tessuti, e come certe lesioni del medesimo siano pure valevoli a determinarne la distruzione necrotica. La prova patologica dell'azione trofica di codesto sistema sebbene indiretta, ci fornisce dunque argomenti, che, pel numero e la importanza, contrastano sensibilmente, come vi dissi, con le incerte e scarse indicazioni somministrateci dalle ricerche della fisiologia sperimentale.

Dai fatti che vi ho riferito rimane per conseguenza dimostrato che numerose e svariatissime lesioni trofiche possono manifestarsi a carico dei tessuti, ogni qualvolta rimanga interrotta la congiunzione nervosa delle parti, in cui si presentano quelle lesioni, coi centri nervosi e col midollo spinale segnatamente, ovvero quando determinate parti di codesti centri rimangano affette da una qualche alterazione morbosa d'indole irritativa.

I centri di cosiffatte influenze trofiche, sono molto probabilmente le cellule gangliari e a preferenza delle altre quelle delle colonne grigie anteriori. Parrebbe pure che le

fibre motrici e le sensitive, contemporaneamente ed indistintamente, servissero alla trasmissione delle influenze trofiche, non essendosi riuscito, come vi ho detto, a constatare l'esistenza di speciali fibre nervose destinate a codesto ufficio. Lo studio infatti delle ferite dei nervi, mentre non arreca nessun sostegno alla teoria che difende la esistenza di nervi trofici speciali e distinti, fornisce invece argomenti favorevoli alla dottrina, secondo la quale le lesioni dei nervi sensitivi e motori o dei nervi misti, cioè composti di fibre sensitive e motrici, sarebbero capaci di produrre svariate alterazioni nutritive a carico dei tessuti influenzati dai nervi anzidetti. — Rapporto alla sede dei centri trofici, per taluni tessuti havvi qualche cosa di determinato, ma nella generalità dei casi regna tuttora una grandissima oscurità. I centri nutritizi dei nervi sensitivi parrebbe avessero la loro sede nei gangli spinali, e questo fatto intraveduto dapprima dal Waller, sarebbe stato in appresso confermato dagli sperimenti di Maurizio Schiff, e in favore di esso deporrebbero pure numerose e ben constatate osservazioni patologiche, quelle, per esempio, riferibili alla degenerazione delle radici posteriori, con nutrizione dei nervi sensitivi periferici completamente normale, e riportate dallo Charcot, dal Vulpian, dallo Schuppel e da altri. — I centri trofici per i nervi motori e pei muscoli risiedono indubitatamente nelle colonne grigie anteriori, e sono ordinariamente disposti nelle voluminose cellule gangliari raggiate che ivi si riscontrano. La medesima sede anatomica occupano per quanto si conosce dalla patologia sperimentale, anche i centri nutritivi delle ossa e delle articolazioni. Una sede diversa

parrebbe avessero i centri che presiedono alla nutrizione della cute e delle sue dipendenze, ritenendosi siano piuttosto nella sostanza grigia centrale o nelle colonne posteriori.

Ad esaurire queste brevi considerazioni sulla influenza del sistema nervoso sul processo di nutrizione, mi resta a dirvi della parte che sotto questo punto di vista si è creduto assegnare ai cosidetti *nervi vaso-motori*. Allorquando i lavori di Claudio Bernard, di Brown-Sequard, di Schiff e di altri eminenti fisiologi ebbero messa in luce la fisiologia del sistema nervoso vaso-motore, si credette di aver trovato in certo modo la chiave, il bandolo per ispiegare gli oscuri fenomeni di lesa nutrizione che conseguono alle alterazioni dei nervi. Ma codesta speranza, ad onta degli sforzi di parecchi distinti patologi, si andò mano mano dileguando, poichè le ricerche sperimentali istituite in proposito portarono a rifiutare recisamente ai nervi vaso-motori, qualunque diretta influenza sulla nutrizione dei tessuti. Le lesioni infatti o la sezione completa dei filetti vaso-motori, non hanno altro effetto che quello di restringere o di dilatare i vasi sanguigni, ovvero di arrestare o sospendere le contrazioni vermicolari che sono state segnalate in certi distretti del sistema vascolare. Codesti effetti e le conseguenze che ne derivano rispetto alla irrigazione sanguigna delle parti, possono provenire da una lesione diretta dei filamenti vaso-motori, o possono essere ancora determinati da una eccitazione reflessa per lesioni portate direttamente sui nervi sensitivi. Ma qualunque ne voglia essere l'origine, i fenomeni che ne conseguono si ridurranno sempre ad un au-

mento o ad una diminuzione dell' afflusso sanguigno, o ad una successione di codesti due stati. Ed infatti se i nervi vaso-motori fossero veramente responsabili di tutti i disturbi di nutrizione che si osservano, per esempio, dopo la ferita di un nervo, si dovrebbero anzitutto e per necessità constatare oltre a codesti disturbi, delle modificazioni nella temperatura delle parti influenzate dal nervo che rimase offeso. Ma questo fatto non si verifica punto, avendo i fisiologi ed i patologi ripetutamente osservato profonde alterazioni della nutrizione, senza apprezzabili cambiamenti della calorificazione delle parti interessate. Oltracciò è da notare come nelle malattie dello stesso sistema nervoso centrale, si osservino talvolta delle gravi lesioni di nutrizione, senza che le parti dimostrino per alcun segno, per alcun cambiamento di colorito, il concomitante disturbo che avrebbe dovuto subire la circolazione sanguigna. Dopo queste osservazioni sembrami giusto concludere col Weir-Mitchell, dicendo, « che l'ufficio del sistema vaso-motore, « nei disturbi di nutrizione dei tessuti, può essere sem-« plicemente ridotto a preparare un terreno favorevole, « affinchè altri agenti più diretti possano intervenire effi-« cacemente nella produzione dei disordini nutritivi. »

I tessuti diversi, di cui è formato l'organismo dell'uomo e degli animali, risultano costituiti, sotto il punto di vista istologico, come ben sapete, di elementi anatomici figurati e di elementi amorfi. È quindi ben naturale incominciare

lo studio dei numerosi processi morbosi che vediamo ordirsi nelle diverse parti del nostro corpo, da quello delle semplici alterazioni cui possono andar soggetti gli elementi anatomici, dappoichè per lo studio di codeste alterazioni, o meglio di codesti semplici processi morbosi, noi ci troveremo condotti alla conoscenza di una somma di alterazioni elementari le quali costituiranno senza meno il fondamento dei numerosi processi più o meno complicati, che vediamo svolgersi nei tessuti, negli organi, nei sistemi ed apparecchi tutti della economia.

I processi morbosi cui possono andar soggetti gli elementi anatomici e conseguentemente i tessuti del corpo umano, debbono essere distinti in due grandi categorie: nella prima si comprendono tutti quei processi che sono semplicemente ed immediatamente dovuti a lesioni svariate del ricambio nutritivo della materia; sono le alterazioni semplicemente *nutritive* degli elementi e dei tessuti: nella 2ª categoria vanno studiati tutti gli altri processi che si riferiscono alla nuova formazione dei tessuti, le alterazioni così dette *formative.* I processi, nei quali si dà luogo a semplici alterazioni nutritive degli elementi anatomici e quindi dei tessuti, saranno studiati da noi nell'ordine seguente: Comincieremo dallo esame di quei processi che hanno per conseguenza la morte degli elementi dei tessuti, la morte così detta *locale,* designata comunemente col nome di *cangrena* o di *necrosi.* In secondo luogo ci occuperemo di quei processi che hanno per risultato la riduzione della massa e del volume degli organi e dei tessuti, in conseguenza di una insufficiente nutrizione dei loro elementi, e che vanno

sotto il nome generico di *atrofie*. Studieremo quindi quei processi nei quali gli elementi dei tessuti subiscono sostanziali alterazioni nelle loro proprietà chimiche e morfologiche, ovvero restano modificati per la penetrazione nella loro sostanza di materiali eterogenei apportati ad essi dal sangue: nel primo caso abbiamo quei processi designati col nome di *degenerazioni*, nell'altro quelle alterazioni dei tessuti conosciute sotto il nome di *infiltrazioni*.

LEZIONE TERZA

DELLA MORTE LOCALE DEI TESSUTI.

La morte degli elementi anatomici è in certi tessuti un fatto fisiologico necessario al mantenimento della loro funzione. — Forme diverse della necrosi dei tessuti, sotto il duplice punto di vista fisiopatologico ed anatomico. — Alcuni tessuti necrosati presentano quasi inalterate le loro apparenze normali. — Cangrena secca o mummificazione. — Caseificazione dei tessuti. — Necrosi con coagulazione consecutiva. — Necrosi con esito in rammollimento o colliquazione. — Mummificazione del feto nell'utero. — Lithopedion. — Feto papiraceo. — Feto sanguinolento. — Cangrena propriamente detta (necrosi settica). — La mortificazione dei tessuti si determina per l'abolizione della funzionalità degli elementi anatomici, o per la cessazione della irrigazione sanguigna e degli altri liquidi nutritizi. — Rimane abolita la funzionalità per diretta disorganizzazione degli elementi istologici — per influenza di temperature anormali — per influenze chimiche — e per influenze parassitarie. — Fenomeni che conseguono alla interruzione delle correnti sanguigne nei tessuti. — Il rallentamento della circolazione dispone le parti del corpo a risentire con maggior efficacia l'azione delle cause necrotizzanti. — Prove sperimentali di questo fatto, e prove dedotte dalla patologia umana. — Cangrena senile. — Cangrena spontanea. — Cangrena da decubito. — La labilità degli elementi anatomici e la debole attività del ricambio nutritivo dispongono i tessuti alla mortificazione. — Decorso del processo necrotico. — Limitazione della necrosi nei tessuti ed eliminazione naturale delle parti mortificate. — Successioni morbose locali e generali dovute alla esistenza di focolai cangrenosi nell' organismo.

SIGNORI,

Incominciamo lo studio della patologia generale del processo di nutrizione da quello dello annientamento del

processo di ricambio materiale di una parte più o meno circoscritta del corpo, con lo studio cioè della *morte locale* altrimenti detta *necrosi* o *cangrena*.

In certi tessuti la morte dei loro elementi costitutivi è un fatto fisiologico, e in molti casi anche necessario al mantenimento dell'esercizio di una data funzione: le superficie epiteliali sono, come altrove vi ho detto, sottoposte ad un rinnovamento continuo dei loro elementi, poichè le cellule dei tessuti epiteliali hanno una vita effimera, muoiono rapidamente, donde la necessità di essere incessantemente rimpiazzate da elementi nuovi ed atti all'adempimento della funzione cui sono destinati. Certi elementi che ci sembrano oltremodo stabili e permanenti rimangono distrutti probabilmente ad intervalli più o meno lontani, per difetto del necessario ricambio nutritivo, per essere in appresso rimpiazzati da elementi di nuova formazione. Vi ho già rammentato l'osservazione fatta dal Wittich sulle rane, nelle quali un certo numero di fasci primitivi muscolari resterebbe distrutto nell'inverno, per essere rimpiazzato nella primavera da altrettanti fasci i cui elementi si formerebbero seguendo il tipo dello sviluppo embrionario. Se non possiamo assicurare che fenomeni analoghi a questi occorrano nell'organismo umano nello stato fisiologico, possiamo tuttavia affermare, come altrove vi dissi, che nelle malattie gravi può pur troppo aver luogo cosiffatta distruzione delle fibre muscolari seguita dalla loro completa rigenerazione entro il periodo della convalescenza.

La distruzione necrotica degli elementi dei tessuti, che è quanto dire l'abolizione del ricambio della materia in seno

agli elementi medesimi, è stata designata dai chirurgi con varie denominazioni, a seconda delle esteriori apparenze delle parti mortificate. La parola *cangrena* è stata in origine adoperata unicamente a significare quel periodo della mortificazione dei tessuti durante il quale le parti affette si mantengono calde e dolenti, quel periodo cioè nel quale la vitalità dei tessuti non è estinta completamente e quando la loro mortificazione tien dietro ad un processo d'infiammazione dei tessuti medesimi. Alcuni autori hanno adoperato la parola *sfacelo* per designare la cangrena umida e fredda. La cangrena *secca* è quella forma di mortificazione delle parti, nella quale i tessuti restano diseccati, appariscono come mummificati, donde il nome di *mummificazione* dato pure a questa specie di cangrena. La *cangrena umida* o semplicemente *cangrena* si è detta quella forma di mortificazione dei tessuti caratterizzata dalla putrefazione o decomposizione putrida dei tessuti medesimi. Finalmente sotto il nome speciale di *necrosi* i chirurgi sogliono designare la mortificazione del tessuto osseo, indicando col nome di *sequestro* il pezzo, il frammento che viene distaccato dal rimanente dell'osso, in forza del processo necrotico.

Volendo peraltro formarci una giusta idea sotto il punto di vista fisio-patologico ed anatomico, delle differenti forme sotto cui può presentarsi la morte locale nei tessuti, fa mestieri anzitutto conoscere i risultati delle osservazioni istituite in proposito dagli anatomo-patologi e quelli segnatamente delle loro ricerche istologiche. Prescindendo dalle svariate e numerose cause produttrici della mortificazione

dei tessuti, delle quali ci occuperemo in appresso, le fondamentali e notevoli differenze che i tessuti del corpo ci presentano tanto sotto il rapporto della loro costituzione istologica, quanto sotto quello della loro costituzione fisico-chimica, debbono senza meno far prevedere come la necrosi delle diverse parti del corpo non possa manifestarsi che sotto apparenze diverse, tanto in rapporto alle caratteristiche anatomiche ed istologiche, quanto in rapporto ai fenomeni clinici, variando questi naturalmente nelle differenti forme di necrosi dei tessuti. Si dànno delle parti del corpo che nello stato di mortificazione conservano il loro aspetto normale: questo fatto si osserva sopratutto nella necrosi delle ossa, in quella delle cartilagini e delle membrane vitree, il cui aspetto, la cui struttura apparente rimane quasi per nulla alterata dal processo di mortificazione. Un pezzo di osso necrosato, un sequestro, non differisce nell'aspetto da un pezzo di osso in condizioni fisiologiche. La ragione d'altronde di questo fatto è facile ad intendersi. Nella necrosi ossea le parti del tessuto che cadono mortificate sono gli elementi organici, ossia le cellule, ed i vasi, quelle parti infine cui è affidata la vita e lo sviluppo dell'osso; la parte inorganica, la sostanza fondamentale non subisce quasi alcuna alterazione, ed è per questo appunto che la parte necrosata di un osso, ossia il sequestro si presenta, per lo meno apparentemente, cogli stessi caratteri di un osso in condizioni normali.

In una seconda forma di necrosi o mortificazione dei tessuti del corpo il fatto culminante consiste nella perdita più o meno considerevole di acqua, che subiscono i tessuti,

vale a dire nel disseccamento, donde il nome di *cangrena secca* o *mummificazione*, dato, come vi ho detto, a codesta forma. Quando la perdita dell'acqua non è molto rilevante, e si effettua con una certa lentezza, e la parte mortificata non presenta verun' altro cambiamento, i tessuti non vanno soggetti ad apprezzabili alterazioni morfologiche; di maniera che i muscoli, i nervi ed il connettivo, possono conservare anche per lunghi anni i loro caratteri macroscopici e microscopici pressochè normali, non essendo questi modificati che da un più o meno rilevante stato di prosciugamento. Questo è appunto quello che può osservarsi nelle mummie fetali nel caso di certe gravidanze estrauterine,

Fig. 1a. — Mummia fetale rimasta inclusa nel ventre della madre tredici anni. Metà della grandezza naturale (Preparato dal Museo patologico di Roma).

di cui posso mostrarvi un importante esemplare appartenente al nostro museo, e che vi riproduco nella Fig. 1ª. Altrettanto avviene di certi parassiti incapsulati e morti nel mezzo del parenchima di alcuni organi, come non di rado occorre di constatare pei cisticerchi, per gli echinococchi, per le trichine, ecc.

Allorquando poi la perdita dell'acqua esistente nei tessuti si effettua con rapidità ed in una rilevante proporzione, le parti che nel momento della morte si trovano per lo più in uno stato d'iperemia, dovuta alla stasi prodottasi pel difetto della circolazione, si prosciugano, si coartano e si riducono infine in una massa dura, secca, bruna o nera del tutto, e che ci ricorda molto bene l'aspetto caratteristico delle mummie egiziane. Nello stato fisiologico dell' organismo abbiamo un esempio di codesta forma di necrosi, nel moncone del cordone ombellicale. La patologia ce ne offre non di rado esempii veramente tipici negli arti inferiori colpiti dalla così detta *cangrena spontanea*, come potete osservare in questo bel saggio appartenente pure al nostro museo (vedi Tav. I, Fig. 1ª). Aggiungasi che una delle condizioni principali che favoriscono ed affrettano il diseccamento, la mummificazione dei tessuti già avviati alla mortificazione, è la perdita della epidermide preceduta dalla formazione di vesciche o flittene più o meno ampie ed estese. Ed infatti, anche nella cangrena umida si può ottenere un diseccamento superficiale della cute, asportando lo strato corneo della epidermide, che è d'altronde facilissimo a distaccarsi. La perdita della epidermide favorisce il prosciugamento dei tessuti, in quanto che permette ai

liquidi di evaporare più facilmente. Il diseccamento dei tessuti morti si osserva pure frequentemente alla superficie delle ulcere e delle piaghe cutanee, e i residui necrotici del tessuto, insieme al pus che trovasi ad essi frammisto, dan luogo alla formazione di una crosta arida e coriacea che viene comunemente designata dai chirurgi col nome di *escara*. Questo fatto occorre parimenti nelle ulcerazioni delle mucose ed in particolare della mucosa intestinale, dove le placche difteriche della dissenteria, e le ulcerazioni tifose presentano delle escare asciutte, che per la imbibizione del pigmento biliare assumono un colorito bruno, verdastro o giallognolo.

Nei tessuti internamente situati, negli organi parenchimatosi molto ricchi di elementi cellulari occorre non di rado di riscontrare quella specie di metamorfosi dei tessuti, che gli anatomo-patologi sogliono indicare col nome di *caseificazione*, appunto perchè la sostanza, in cui trovansi convertiti i tessuti, rassomiglia, per le sue apparenze esteriori, al cacio duro o al fiore di cacio molle. Questa caseificazione ci rappresenta un'altra forma di necrosi, nella quale gli elementi cellulari per difetto di materiali nutritivi avvizziscono dapprima, subiscono quindi la degenerazione grassosa, e finiscono col disciogliersi e disgregarsi in finissimi granuli irregolari, tanto grassi che albuminosi (V. Tav. I, fig. 1ª). Avvenuta codesta disgregazione dei protoplasmi cellulari, il liquido che formava parte della loro composizione e che imbeveva il tessuto, viene a poco a poco riassorbito, residuandone così nella località affetta una massa omogenea più o meno molle, bianco-giallastra somigliante, come vi

ho detto, al formaggio. Codesta forma di necrosi si osserva comunemente negli essudati inflammatorii di antica data, nelle raccolte marciose incapsulate, nei focolai embolici del cervello, nello stroma di certe produzioni neoplastiche, ricche di elementi cellulari, e sopratutto nelle neoformazioni tubercolari, nelle gomme sifilitiche. ecc. I focolari caseosi molte volte tornano a rammollirsi ed a liquefarsi, ed in questo caso finiscono coll'essere riassorbiti. Altre volte sono convertiti per infiltrazione calcarea in concrezioni pietrose, e non di rado occorre di trovarli incapsulat per formazione di una membrana connettivale all'intorno di essi.

Il Cohnheim, avuto riguardo al carattere della consistenza dei tessuti mortificati, ravvicina a codesta forma di necrosi che abbiamo ora studiato, cioè alla caseificazione, un'altra forma, che del resto ne differisce essenzialmente per la maniera di originarsi. Il fatto caratteristico di quest'altra forma di necrosi, che è stata specialmente studiata dal Weigert, consisterebbe in un processo di coagulazione che avrebbe luogo nell'interno delle cellule del tessuto mortificato, ed avverrebbe perchè la linfa che imbeve i tessuti e contiene sostanza fibrinogena, penetrando nelle cellule vi si coagulerebbe incontrando la sostanza fibrino-plastica delle cellule stesse. Ed è appunto per questo fatto che il Cohnheim ha introdotto, per codesta forma di morte locale, il nome di *necrosi da coagulazione*, alla quale denominazione io preferirei quella di necrosi con *consecutiva coagulazione del tessuto*, o l'altra di *necrosi jalina*, datale da alcuni autori per lo aspetto microscopico particolare che presentano gli elementi

dei tessuti in questo modo mortificati. Le cellule e i derivati cellulari presentano in questa forma di necrosi differenti alterazioni morfologiche, le quali sono in parte determinate dalla diversità di struttura del tessuto, ed in parte dalla quantità della sostanza fibrinogena che l'attraversa. Gl'infarti embolici dei reni e della milza, ci forniscono esempii patentissimi di necrosi con consecutiva coagulazione. Codesti infarti fino a tanto che non sono emorragici si presentano sotto l'aspetto di masse cuneiformi, opache o brunogiallastre; esaminate al microscopio sopra preparati non colorati, le parti necrosate appariscono quasi normali, non essendo che un poco più pallide delle parti sane circostanti: ma le note caratteristiche dell' alterazione in discorso si rilevano nei preparati colorati, poichè le parti necrotiche non si colorano punto. Le cellule si mostrano straordinariamente pallide e trasparenti, i loro nuclei sono affatto scomparsi, ovvero rigonfi e non più capaci di colorarsi. In un periodo più avanzato dell'alterazione i contorni cellulari svaniscono del tutto, come i nuclei, e la sostanza del tessuto finisce col trasformarsi in una massa fibrinoide finamente granulosa od omogenea, la quale in appresso si disgrega, si fluidifica e termina coll'essere riassorbita.

La così detta *degenerazione cerea o vitrea dei muscoli*, è pure un altro esempio di necrosi con coagulazione consecutiva. Lo Zenker è stato il primo a descrivere codesta alterazione delle fibre muscolari, e a richiamarvi l'attenzione a motivo della esistenza pressochè costante della medesima nell' ileotifo, in cui si riscontra di preferenza nella parte inferiore dei muscoli retti addominali, e nei muscoli ad-

duttori delle estremità inferiori. Oltrechè nell'ileotifo codesta forma di necrosi della sostanza muscolare la si riscontra pure nel tifo esantematico, nella tubercolosi migliare acuta, nella scarlattina, nel vaiuolo, nella uremia ed in altre gravi forme infettive. È dato pure di osservarla nel caso di alcune determinate alterazioni locali dei muscoli, per es., nelle contrazioni, negli stiramenti violenti, nel tetano reumatico, nella trichinosi e nel cancro dei muscoli stessi, anche nei primordi della sua evoluzione. I muscoli colpiti da cosiffatta alterazione appariscono ad occhio nudo più pallidi del normale, di una tinta che varia dal grigio-rossastro al bianco-grigio della carne dei pesci: all'esame microscopico (V. Tav. I, Fig. 2ª), invece delle striature tipiche trasversali, trovasi entro il sarcolemma una sostanza di splendore smorto, incolora, omogenea, divisa in zolle o frammenti irregolari. Poichè quest'alterazione si determina, come vi ho detto, nelle contrazioni e negli stiramenti violenti dei muscoli, non è difficile di ottenerla anche artificialmente: infatti schiacciando o tetanizzando i muscoli di un animale vivente, la lingua di una rana; per es.: o legando questa strettamente alla sua radice, in modo da sospenderne per 24 ore la circolazione sanguigna, si riesce facilmente ad ottenere questa speciale forma di necrosi della fibra muscolare. Quest'ultimo fatto sperimentale dimostra chiaramente come una simile alterazione possa essere pure il risultato della semplice sospensione della nutrizione dei muscoli. Contuttociò non siamo ancora in grado di poter affermare se codesta forma di necrosi dipenda semplicemente da una rapida coagulazione

della miosina, con retrazione consecutiva del coagulo, come si vorrebbe dal De Martini, ovvero se concorrano alla sua produzione altre condizioni capaci di alterare la costituzione molecolare della sostanza dei muscoli. D'altronde è pressochè accertato che in codesta alterazione non si tratta di un vero e proprio processo patologico, sibbene di un semplice fenomeno cadaverico della fibra muscolare; ed infatti una simile alterazione può pure determinarsi dopo la morte, purchè non sia sopraggiunta la rigidità cadaverica; e quando occorre durante la vita dell'individuo, la fibra muscolare prima di presentare la degenerazione in discorso, ha già perduto del tutto la sua eccitabilità, che è senza meno la caratteristica vitale della fibra medesima. — Una consimile forma di necrosi la troviamo infine anche nei processi inflammatorii, tanto in sull'esordire quanto nel loro ulteriore decorso, e sopratutto in certi processi inflammatorii specifici: nella infiammazione difteritica delle fauci, per es., gli epiteli stratificati del faringe e del palato si rapprendono in una rete trabecolare di speciosa conformazione. Le cellule poi che rimangono isolate, per il disgregamento delle membrane difteriche, presentano un aspetto vitreo, sono diafane, si mostrano munite di prolungamenti irregolari, si colorano facilmente col picro-carminato di ammoniaca, e si rigonfiano alquanto con l'acido acetico. Anche gli accumuli cellulari che si formano nelle infiammazioni possono convertirsi in zolle splendenti o in masse granulose, come occorre di osservare, per es., nell'infiltramento tifoso delle placche del Peyer e delle glandole linfatiche del me-

senterio, non che negli essudati cellulari degli alveoli polmonari nella bronco-pneumonite cronica caseosa.

Un'altra forma di necrosi è quella che gli anatomo-patologi indicano col nome di *necrosi con esito in rammollimento* o *colliquazione*, ed i clinici con quello di *cangrena inodora*. Codesta forma è affine alla precedente. In ambidue i casi si tratta di una infiltrazione di liquidi nelle parti molli, alla quale tien dietro una completa fluidificazione degli elementi cellulari del tessuto infiltrato. In alcuni casi, come per es., nelle ustioni della cute, alla fluidificazione delle cellule epiteliali della rete del Malpighi consegue la coagulazione della massa fluidificata. Ma in certi tessuti questa coagulazione non ha luogo dopo la loro dissoluzione. Per es., nel rammollimento bianco del cervello, nella così detta necrosi anemica del cervello, accade soltanto un disgregamento del tessuto e la sua fluidificazione. La ragione di questo fatto forse sta in ciò, che la massa cerebrale contiene sostanze poco coagulabili, e la linfa trasudata dai vasi ed in cui si disgregano gli elementi anatomici del cervello, possiede scarsa sostanza fibrinogena e fibrino-plastica, non trattandosi in consimili casi di un processo d'infiammazione.

Nelle diverse forme di cangrena che abbiamo passato ora in rassegna, la morte dei tessuti non si accompagna giammai a putrefazione dei tessuti medesimi, in quanto che le condizioni sotto le quali si produce la mortificazione non sono tali da favorire lo attecchimento e lo sviluppo di quei microfiti parassitari, ai quali è dovuta, come oramai è definitivamente provato, la decomposizione putrida dei tessuti morti. La mancanza di putrefazione l'abbiamo perciò anche

nei feti morti durante la vita intrauterina, e segnatamente nei casi di gravidanza estrauterina. Nella gravidanza estrauterina se il feto rimane incapsulato dalle pseudomembrane che si formano attorno ad esso, per la infiammazione sviluppatasi negli organi circostanti, o rimane rinchiuso nelle membrane dell'uovo rimaste intatte, in allora il feto si prosciuga, subisce una vera mummificazione, e la capsula involvente s'infiltra talvolta di sali calcarei: in quest'ultimo caso si dà luogo alla formazione di ciò che chiamasi un *Lithopedion*, da λίθος, *pietra* e παιδιον, *infante*, che è quanto dire feto calcificato. La connessione, d'altronde, delle diverse parti del feto e de' suoi tessuti si può conservare intatta per lunghissimi anni, come avete potuto vedere in quello splendido esemplare appartenente al nostro museo, e che vi rappresenta un feto diseccato, mummificato completamente, che rimase nel ventre della madre per circa 13 anni (Fig. 1ª). Anche il Virchow riferisce il caso di un lithopedion portato nel ventre per 32 anni, e nel quale ritrovò così intatta la struttura istologica dei muscoli, che parea si trattasse di un feto nato a termine regolarmente. Ma, oltre che nella gravidanza estrauterina il feto può diseccarsi anche nell' interno dell'utero; e questo avviene specialmente nelle gravidanze gemelle, ben inteso, quando i due feti abbiano ciascuno un sacco amniotico proprio. In codesto caso se uno dei feti viene a morire, questo rimanendo compresso, schiacciato dall'altro feto vivente, e per conseguenza in continuo accrescimento, acquisterà mano mano tutte le apparenze di un organismo mummificato, che si presenterà sotto l'aspetto di una

massa compressa e come papiracea, donde il nome di *foetus papyraceus*, dato più particolarmente a codesta specie di mummia fetale. Questo medesimo fatto può d'altronde verificarsi anche quando nell'utero esiste un solo feto, purchè, dopo la morte di questo, le acque dell'amnios siano completamente riassorbite. Allorquando poi questo riassorbimento delle acque amniotiche non ha luogo, in allora il feto morto viene semplicemente macerato, i suoi tessuti si rammolliscono, si fluidificano sotto l'azione delle stesse acque, e si ha il così detto *feto sanguinolento*. Ma anche in questo caso la necrosi dei tessuti non è mai accompagnata da vera putrefazione.

Allorquando la necrosi va unita alla putrefazione dei tessuti si ha quella forma di cangrena che i chirurgi designano con l'epiteto di *umida*, o col semplice nome di *cangrena*. In questa i tessuti mortificati vanno soggetti a quegli stessi processi di decomposizione che si stabiliscono in tutte le sostanze organiche sottratte all'influenza della vita, e quando sono abbandonate sotto una temperatura media a contatto dell'aria e dell'umidità. Una delle principali conseguenze delle decomposizioni chimiche che subiscono le sostanze organiche in preda al processo putrefattivo, è lo sviluppo di parecchi prodotti gassosi e volatili, quali sarebbero l'idrogeno carbonato e solforato, il solfuro di ammonio, l'ammoniaca, l'acido valerianico, il butirico ecc., la cui miscela genera quel fetidissimo odore che tramandano le parti cangrenate, e che basta aver sentito una volta per riconoscerlo immediatamente. Allorquando poi questi gas non riescono a sprigionarsi completamente dal tessuto mortificato, s'infiltrano

in esso, ed accumulandosi nelle maglie, nei vacui del tessuto medesimo dànno luogo al fenomeno designato dai clinici sotto il nome di *enfisema cangrenoso.* Nel liquido cangrenoso contenente in soluzione o sospesi i prodotti della mortificazione dei tessuti, si depositano parecchie sostanze, come la leucina, la tirosina, la margarina, il triplofosfato, ed un pigmento nero, il quale presentasi sotto forma di piccoli corpi microscopici, di forma angolosa, che il Demme ha creduto qualificare per *corpuscoli della cangrena.*

Fra le parti costitutive dei tessuti il sangue è il primo a cadere in putrefazione, i corpuscoli si disciolgono, e l'ematina divenuta libera impregna i tessuti e li colora in rosso lurido. Quanto più una parte è ricca di sangue, tanto più rapidamente soggiace alla putrefazione: la prevalenza poi dei liquidi nelle parti colpite da cangrena umida ci rende anche ragione della mollezza e della pastosità dei tessuti, non che della formazione delle così dette *flittene cangrenose,* che sono vesciche più o meno ampie e distese, che appariscono alla superficie delle parti, e sono prodotte da una raccolta di liquidi e di fluidi aeriformi al di sotto della epidermide. La osservazione microscopica dimostra nei tessuti cangrenati, che i corpuscoli sanguigni rimasti indisciolti si trasformano in masse pigmentarie granulose, che le cellule molli protoplasmatiche s'intorbidano dapprima, perdono il loro nucleo, e quindi si disgregano e si disfanno, precedendo nella loro dissoluzione le fibre muscolari, tanto striate che lisce, e le fibre connettivali. Le cellule adipose si scompongono, e il grasso si mescola, in forma di piccole goccie, alla massa cangrenata. Resistono maggiormente al processo dissolutivo,

gli epiteli cornei, le fibrille compatte dei tendini, le cartilagini, le fibre e le membrane elastiche. Questo disfacimento dei tessuti è prodotto in parte dal disgregamento cui soggiacciono direttamente in forza del processo stesso di putrefazione, in parte dall'azione dissolutiva degli stessi liquidi cangrenosi che l'impregnano copiosamente; contuttociò non è possibile precisare a quale di codesti due fattori spetti la principale influenza nel disfacimento cangrenoso dei tessuti medesimi.

Le parti esterne del corpo le più esposte alla cangrena umida sono l'estremità; tra le interne dobbiamo segnalare quelle le quali permettono all'aria atmosferica e quindi ai germi in essa sospesi, un facile accesso, come sarebbero appunto i polmoni e gli organi genitali esterni della donna. Vi ho parlato di penetrazione di aria e di germi in essa contenuti, dappoichè, come altrove vi ho fatto osservare, può dirsi oramai definitivamente accertato che la cangrena umida, non altrimenti che la decomposizione putrida delle sostanze organate, è dovuta alla presenza di microfiti parassitari, e precisamente dei così detti *batteri della putrefazione*, che il Klebs ha indicato col nome di *Microsporon septicum* e con quello di *Oidium septicum* il nostro Tizzoni. La necessità, d'altronde, della presenza dell'aria e di germi specifici in essa contenuti, affinchè le sostanze organiche morte o i tessuti dell'organismo vivente necrosati, possano cadere in putrefazione, oltrechè è dimostrata comunemente dalla preservazione delle sostanze animali o vegetali da qualsiasi corruzione col sottrarle semplicemente alla influenza dell'aria, è stata pure luminosamente dimo-

strata dagli sperimenti fatti dallo Chauveau sui montoni, cosa che ho già ricordato in altra parte delle mie lezioni (1), e che ora vi ripeterò brevemente. Lo Chauveau intercettando con la torsione del cordone spermatico l'afflusso del sangue nei testicoli di quegli animali, o raggiungendo questo medesimo risultato coll'allacciatura dello stesso cordone spermatico, trovò nei testicoli non altra cosa che degenerazione grassa e necrosi degli elementi glandolari; mentre constatò sempre la cangrena propriamente detta, la necrosi cioè, con putrefazione dei testicoli, quando prima dell'operazione aveva iniettato nel sangue dell'animale un liquido putrido, contenente, cioè, i batteri generatori della putrefazione: ebbe pure cangrena violenta negli stessi testicoli, allorchè questi venivano, dopo la torsione, messi allo scoperto, ch'è quanto dire venivano esposti al contatto dell'aria, e quindi all'azione dei germi infettivi in essa contenuti.

Le diverse forme di cangrena, di cui ci siamo finora occupati, possono alle volte combinarsi fra loro, sostituirsi l'una all'altra: nella cangrena senile, per es., può aversi cangrena secca o, per meglio dire, mummificazione nei tessuti superficiali dell'arto, e rammollimento nei tessuti sottostanti alla cute. È parimenti provato dall'osservazione, che un tessuto affetto da cangrena umida, se non è tanto spesso, passa facilmente allo stato di cangrena secca, perdendo per evaporazione l'acqua di cui è imbevuto.

Nulla vi dirò dei caratteri clinici spettanti a ciascuna

---

(1) V. Parte 2ª, Lezione 24ª, pag. 574.

delle anzidette forme di necrosi, poichè siffatto studio rientra nell'insegnamento della patologia speciale chirurgica, quale insegnamento essendo ora dato pure praticamente, cioè al letto del malato, potrete avere facilmente occasione di studiare nel caso concreto le note differenziali delle forme diverse di mortificazione dei tessuti delle quali vi ho tenuto parola.

Rivolgiamo quindi piuttosto la nostra attenzione dapprima alla ricerca delle cause produttrici della cangrena, e di poi all'esame del decorso del processo necrotico, e dell'influenza che codesto processo può avere sull'intero organismo.

La morte degli elementi anatomici, e per conseguenza dei tessuti del corpo umano, avviene sotto l'azione di una duplice serie di momenti etiogenici. Cessa in primo luogo la vita negli elementi anatomici, allorquando viene distrutta in essi la capacità a funzionare; in secondo luogo cessa egualmente la vita nei tessuti del corpo, se viene in essi soppressa la circolazione sanguigna, e quella dei liquidi nutritizii, che è quanto dire, se rimane abolito l'afflusso delle sostanze necessarie al ricambio nutritivo della materia. I momenti etiogenici, compresi in ciascuna di queste due serie, sono parecchi ed anco di diversa natura ed origine; con tuttociò può anche accadere che i momenti appartenenti ad una serie si combinino nei singoli casi con quelli dell'altra, nella produzione del fenomeno di cui ci stiamo occupando.

La cessazione della vita negli elementi dei tessuti, vi ho detto, può aver luogo quante volte rimanga distrutto il potere della funzione negli elementi medesimi.

Codesto fatto può verificarsi per le seguenti ragioni:

1° per la diretta ed immediata disorganizzazione degli elementi istologici; 2° per la congelazione o per l'azione di un calore elevato, o di temperature anormali lungamente protratte; 3° per azioni chimiche; e 4° infine per influenze parassitarie.

La disorganizzazione diretta ed immediata dei tessuti è sempre indotta da cause di natura meccanica. Lo schiacciamento, lo stritolamento dei tessuti si accompagna a tali lesioni dei loro elementi cellulari, da renderli assolutamente incapaci a provvedere ulteriormente al loro nutrimento, alla loro conservazione: la loro morte è quindi la conseguenza immediata ed inevitabile delle violenti azioni meccaniche. È perciò che codesta specie di rapida mortificazione dei tessuti è stata pure indicata con la denominazione di *cangrena fulminante*. Occorre non di rado di osservarla in seguito ai micidiali traumatismi, indotti dalle macchine in movimento, per es., dalle turbine idrauliche, dalle trebbiatrici, ecc. Una simile mortificazione da schiacciamento può parimenti verificarsi a carico della vulva e della vagina nei parti difficili e soverchiamente protratti, per la pressione forzata della testa del feto su quelle parti. Nella commozione cerebrale sembra che avvenga qualche cosa di analogo, con la differenza che nel cervello, a motivo della delicatezza e della mollezza della sostanza nervosa, possono aver luogo delle alterazioni molecolari, senza che queste si rivelino con apparenti cambiamenti, ossia con una manifesta disorganizzazione della sostanza medesima.

Nelle mie lezioni di Etiologia, e precisamente nella le-

zione 14ª, troverete fatta parola dell'azione necrotizzante che il freddo intenso e le temperature soverchiamente elevate possono dispiegare sui tessuti del corpo. Fermiamoci ora nuovamente su codesto argomento per meglio conoscere le condizioni nelle quali le temperature anormali riescono ad annientare il ricambio nutritivo della materia, ed il modo onde raggiungono questo funestissimo risultato. Affinchè questo fatto possa verificarsi è necessario che il grado della temperatura sia abbastanza elevato o abbastanza basso, o per lo meno che l'azione delle temperature anormali, non spinte soverchiamente, si dispieghi sulle parti per un tempo sufficientemente protratto. Se voi tuffate la zampa o l'orecchio di un coniglio nell'acqua calda alla temperatura di 54 o 55° C., o se raffreddate queste stesse parti mediante un miscuglio frigorifero fino a — 16 o — 18° C., le vedrete irremissibilmente morire, le vedrete necrotizzarsi ancorchè codeste temperature non operino che per un brevissimo tempo sulle parti anzidette. Con un riscaldamento di 47 a 48°, o con un raffreddamento di — 7° o — 8° C., e della durata di alcuni minuti soltanto, la zampa o l'orecchio del coniglio nel caso più sinistro s'infiammeranno semplicemente. Se poi si tuffano pure per alcuni minuti in un'acqua calda a 40° o 42°, od in un miscuglio frigorifero che porti la temperatura ad 1° o 2° sotto lo 0, in questo caso non si avrà che una leggera iperemia, la quale si dileguerà rapidamente tosto che le parti vengano sottratte all'azione delle anzidette temperature anormali. Se finalmente sottoponete a queste temperature relativamente moderate, ma per parecchie ore di seguito, la zampa o

l'orecchio del coniglio, ne avrete per immancabile conseguenza, una necrosi più o meno estesa e profonda, come se l'aveste sottoposte all'azione di un forte calore o di un notevole abbassamento di temperatura. — Ora tutti questi fatti si spiegano facilmente con le alterazioni che le temperature estreme, o le temperature moderate, ma soverchiamente protratte, debbono necessariamente indurre a carico della sostanza degli elementi anatomici. La coagulazione dell'albumina è infatti una delle più attendibili conseguenze delle temperature elevate, e quando l'albumina dei tessuti è giunta a coagularsi, diviene assolutamente impossibile il ritorno dei tessuti nelle condizioni normali, e quindi il ripristinamento della funzionalità negli elementi staminali dei tessuti medesimi. — I lievi spostamenti dalla temperatura normale non si oppongono punto al ripristinamento delle attività fisiologiche dei tessuti che ne subirono l'influenza, quando l'azione della temperatura anormale fu di breve durata; ma quando cosiffatti spostamenti lievi dalla temperatura normale si protrassero, come vi diceva, per un certo tempo, non possono risultarne che conseguenze funeste a carico delle parti che li subirono. In primo luogo ne soffre la circolazione, e questo si osserva sopratutto per l'azione del freddo; secondariamente ne rimane più o meno alterato il protoplasma degli elementi cellulari, ciò che resterebbe provato, tanto dalle ricerche sperimentali fatte dal Manassein (Centralblatt, n. 141, 1871), quanto da quelle fatte dal Marchiafava nel nostro Istituto, rapporto all'aumento della temperatura. — Il Manassein avrebbe concluso dalle sue ricerche sperimentali, che l'innalzamento della temperatura del corpo che si de-

termina nello stato febbrile, allorchè è spinto soverchiamente porta rapidamente alla morte dei corpuscoli rossi del sangue. Marchiafava, partendo dalle osservazioni già fatte precedentemente dall'Arndt e dal Gaule sul sangue delle rane, ha studiato il sangue umano, sottoponendolo ad un elevamento di temperatura di 45 a 50° C., ed ha trovato che il protoplasma dei globuli rossi veniva alterato per modo, che da ciascuno di essi si dava luogo alla fuoruscita di un filamento sottile, che, distaccatosi dal globulo, si vedeva muovere liberamente nel campo del microscopio. La conoscenza di questo fatto ha grandemente contribuito a far dubitare, a scuotere sempre più la fede che si aveva da taluni sulla natura parassitaria di certe forme filamentose, bacillari, riscontrate nel sangue dei febbricitanti malarici, e che si credette di poter annoverare tra i microfiti e considerare quale causa patogenica della stessa infezione malarica. Ed ora questo solo fatto dell'alterazione morfologica dei globuli rossi per la elevazione della temperatura del corpo, giustifica pienamente la condotta dei medici nelle gravi piressie, allorchè si adoperano con tutti i mezzi conosciuti, ad abbassare l'eccessiva temperatura febbrile allo scopo di prevenire quegli estremi gradi di effervescenza, capaci di determinare l'alterazione e la morte del protoplasma degli elementi cellulari, e segnatamente dei globuli rossi del sangue. — Vi farò infine osservare, che l'alterazione o l'annientamento dei processi di ricambio per opera delle temperature anormali non si verificano con la medesima facilità in tutti i tessuti del corpo. Un'ansa intestinale, p. es., muore sicuramente quando venga sottoposta per un paio di ore soltanto,

ad una temperatura non superiore agli 8 o 10° C.; mentre il tessuto muscolare, e il tessuto cutaneo sopratutto, non vengono affatto lesi, o seppure in una maniera insignificante, da simili temperature.

La disorganizzazione degli elementi dei tessuti, e più precisamente della sostanza protoplasmatica delle cellule, può essere pure determinata da influenze chimiche: infatti non pochi agenti chimici riescono a distruggere nel protoplasma l'attività del ricambio nutritivo, e per conseguenza la ragione efficiente della vita del protoplasma medesimo. Il processo, o meglio, i processi chimico-vitali che si compiono in seno al protoplasma, possono rimanere alterati ed anco completamente annientati per la penetrazione nel medesimo di sostanze eterogenee, capaci di alterarne la costituzione, o di sottrarne i materiali facenti parte della composizione del protoplasma, ed indispensabili alla continuazione del ricambio nutritivo, e quindi della vita del protoplasma medesimo. Vi sono infatti degli agenti chimici che disciolgono o precipitano i materiali albuminoidi, mentre ve ne sono altri che sottraggono alle cellule l'acqua che entra nella loro composizione, la potassa caustica, per es. D' altra parte anche l'afflusso di una soverchia copia di acqua può riuscire di ostacolo alla continuazione della vita del protoplasma. Codesti cambiamenti chimici alterano, scompongono la sostanza del protoplasma, ed annientano così le forze risultanti dalla organizzazione della sostanza medesima. Il protoplasma d'altronde non ha in sè la facoltà di scegliere liberamente i materiali coi quali viene in contatto; l'acido solforico, la potassa caustica, il curaro, sono assor-

biti dal protoplasma, come lo sono l'ossigeno, l'acqua, gli albuminati. L'olio di croton e la cantaridina sono assorbiti nella stessa guisa che i grassi e lo zuccaro. Le cellule se hanno il potere di elaborare nel loro seno, a seconda del còmpito funzionale cui sono per loro natura destinate, i materiali ad esse affini ed omogenei, non hanno la facoltà di rifiutare, di respingere le sostanze venefiche, i materiali inaffini e dannosi alla loro costituzione: la legge della endosmosi si esercita indistintamente, tanto rispetto ai materiali nutritivi ed omogenei al protoplasma cellulare, quanto rispetto a quelle sostanze che sono capaci di alterarlo ed operarne la completa disorganizzazione. — Ma cosiffatta alterazione chimica del protoplasma non solo può essere indotta da sostanze tossiche ed eterogenee pervenute nell'organismo dal mondo esteriore, lo può essere ancora da materiali venefici, deleteri, formatisi nel corpo stesso, o in seno agli stessi tessuti morbosamente alterati. La ragione infatti della manifestazione e dello svolgimento di certi processi morbosi non possiamo averla che tenendo conto di questa azione chimica sul protoplasma dispiegata da sostanze formatesi nell'organismo malato. Le così dette lacune dell'Howschip, per es., che si osservano nelle ossa cariate, anzichè prodotte da un'azione meccanica, parrebbe molto più verosimile attribuirle ad una azione chimica dissolutiva esercitata dai prodotti della infiammazione dell'osso, sulle cellule e sulle trabecole dell'osso stesso. Così pure non parrebbe molto probabile che la distruzione dei tessuti che ha luogo nel cancro, fino al completo logoramento delle ossa, si dovesse ripetere esclusivamente da una semplice azione meccanica indotta dallo sviluppo del

neoplasma sulle parti con le quali si trova immediatamente a contatto. È dunque in un lavorio istochimico, che dovremo piuttosto ricercare la ragione di certi fatti patologici, non essendo punto improbabile che i prodotti dello stesso ricambio materiale, per il loro ristagno e per la decomposizione cui possono andar soggetti, acquistino tali proprietà da determinare alterazioni più o meno serie nella costituzione chimica dei protoplasmi cellulari, e tanto serie alle volte da cagionarne la completa disorganizzazione.

Anche certi prodotti di escrezione e di secrezione del corpo possono farsi causa di analoghe alterazioni del protoplasma degli elementi dei tessuti. Ed infatti quando certi tessuti in seguito di pressioni, di laceramento o di abrasioni si trovano messi allo scoperto, o per lo meno rimangono spogliati dello strato epiteliale, che ne riveste e protegge la superficie, possono facilmente mortificarsi, quante volte certi prodotti di secrezione o di escrezione, per es., il succo gastrico, il succo intestinale, le stesse materie escrementizie, e le urine segnatamente, giungano a contatto dei tessuti medesimi. Le urine alcaline sopratutto, a motivo dell'ammoniaca che contengono, dispiegano sui tessuti una influenza decisamente deleteria: anche le urine acide pervenute a contatto di tessuti lacerati o contusi, si decompongono facilmente e ne provocano la mortificazione.

La morte dei tessuti finalmente può essere prodotta direttamente da influenze parassitarie. Allorchè gli elementi dei tessuti si trovano in contatto di sostanze organiche in putrefazione o con secreti di piaghe icorose, o con icore cangrenoso, sogliono perire più o meno rapidamente. Ciò av-

viene per lo più quando i tessuti si trovano già in precedenza affetti da infiammazione. Purnondimeno può anche in molti casi avvenire, che un tessuto, messo a contatto di simili sostanze putrescenti o icorose, muoia direttamente ed immediatamente, senza bisogno di speciali stadi intermedi, ed in particolare senza un precedente stato di infiammazione. Parrebbe che siffatte sostanze avessero in loro stesse la capacità d'impedire tutti i processi fisiologici del ricambio nutritivo della materia. Ma, come vi ho fatto rilevare nelle mie Lezioni di Etiologia (1), allorchè ho tenuto parola della origine e delle cause della setticemia, non siamo ancora in grado di stabilire con precisione a quale dei materiali contenuti nelle sostanze putrescenti debbasi il potere di annientare il ricambio nutritivo della materia, e produrre per conseguenza la mortificazione dei tessuti. Contuttociò si ritiene oggigiorno dalla maggior parte dei patologi, che in codesto processo di distruzione necrotica dei tessuti abbiano parte attivissima quegli speciali microrganismi parassitari, di cui vi ho parlato, i così detti battèri della putrefazione (Microscoporon septicum di *Klebs*, Oidium septicum di *Tizzoni*): e l'ipotesi poi che codesti microfiti possano direttamente influire nella mortificazione delle cellule dei tessuti, sarebbe tanto più verosimile, in quanto che parrebbe non si potesse contestare da alcuno l'azione necrotizzante di accumuli isolati di cosiffatti batteri. Ad ogni modo, se in una ferita da punta o da taglio, indotta sulla

---

(1) V. Lezione 25ª, pag. 625.

cornea di un animale, di un coniglio, per es., voi applicate un liquido contenente battèri di putrefazione, voi vedrete sicuramente ed in breve tempo manifestarsi intorno al focolaio di suppurazione, una zona circolare necrotizzata. E qui debbo rammentarvi, che quando la cangrena è determinata, o se volete meglio, accompagnata dalla presenza dei battèri, gli elementi del tessuto non solo restano mortificati, ma cadono contemporaneamente in putrefazione, putrefazione identica, come ho detto, a quella che subiscono gli organismi morti, i tessuti separati dal corpo vivo, e si dà luogo a quella forma di cangrena volgarmente chiamata *umida*, e che perciò sarebbe meglio designare con l'appellativo di *settica*, da *sepsis*, *putrefazione*. La cangrena così detta di ospedale si appartiene appunto a codesta forma: i chirurgi ne distinguono due varietà, che sono la *polposa*, nella quale la superficie di granulazione si converte in una poltiglia grigio-giallastra, e la *ulcerosa*, nella quale la cangrena guadagna rapidamente la profondità dei tessuti, e la piaga assume un aspetto crateriforme, separando, sotto la distruzione molecolare, una sierosità icorosa.

La vita cessa pure, come vi ho detto, negli elementi anatomici e quindi nei tessuti quando rimane abolita la circolazione, e si arrestano per conseguenza l'afflusso sanguigno e le correnti interstiziali dei liquidi nutritizi. Il fatto che molti tessuti tuttochè sprovvisti di vasi sanguigni si nutriscono non altrimenti che quelli che ne sono forniti, come pure l'osservazione patologica che le parti rimaste prive di sangue si trovano ripiene di liquidi e di corpuscoli bianchi provenienti dai vasellini sanguigni della periferia, dimostrano in

modo abbastanza chiaro come tutti i tessuti indistintamente si trovino in continuo e diretto ricambio di nutrizione la mercè dei vasi sanguigni coi quali sono in rapporto, e come la cangrena di una parte non si possa stabilire che quando, oltre alla circolazione sanguigna, rimangono soppresse ancora le correnti degli umori nutritizi che traversano i canalicoli intercellulari e bagnano gli elementi anatomici. La cangrena pertanto si determina in un tessuto quante volte rimane abolita la circolazione sanguigna nelle arterie che servono alla sua nutrizione, e quando alla sospensione dell'afflusso sanguigno diretto, non sia provveduto collo stabilirsi di una circolazione indiretta, di una circolazione collaterale. — Lo stesso effetto si produce dalla completa interruzione del deflusso venoso, quando questa interruzione ha durato per un certo tempo, e non si sono stabiliti dei compensi collaterali. Così pure le correnti nei vasi capillari possono rimanere interrotte ed anco abolite definitivamente per una qualunque compressione che si faccia sulle pareti dei medesimi, come quella per es., che si può effettuare per una neoformazione patologica di tessuto tra gli interstizi degli stessi capillari sanguigni.

Nel parlarvi della influenza delle temperature anormali nella produzione della necrosi dei tessuti, rammenterete che ho accennato al fatto della diversa resistenza che i vari tessuti possono presentare all'azione delle cause necrotizzanti. Dobbiamo soffermarci ancora un poco su codesto argomento per poterci render conto di alcuni altri fatti che serviranno a sempre meglio illustrare il processo della necrosi di cui ci stiamo occupando. Allorchè resta completa-

mente abolito l'afflusso del sangue e del plasma nutritivo nelle varie parti del corpo, sebbene tutte muoiano indistintamente, come vi ho detto, si osserva che alcune muoiono più sollecitamente di alcune altre. Questa differente resistenza dei tessuti all'azione delle cause necrotizzanti, dipende dalla diversa maniera di comportarsi, tanto dei vasi sanguigni, quanto degli elementi anatomici dei diversi tessuti, quando viene in essi reso difficile o abolito del tutto l'afflusso sanguigno. Allorchè nei vasi sanguigni e segnatamente nelle vene e nei capillari si arresta, si sospende per un certo numero di ore la corrente del sangue, questi, quando la corrente si ristabilisce, non riescono più a contenere completamente il sangue e lo lasciano trapelare attraverso le loro pareti ; la funzione quindi delle pareti dei vasi sanguigni viene grandemente danneggiata da una protratta ischemia, risultandone un abnorme porosità e permeabilità delle pareti medesime. — È facile constatare sperimentalmente codesto fatto legando i vasi della lingua di una rana, o l'orecchio di un coniglio alla sua radice ed impedendo così l'afflusso del sangue per lo spazio di 8 o 10 ore entro i vasi sanguigni e nei loro *vasa-vasorum*. Trascorso codesto tempo, se si scioglie la legatura, si vedrà gonfiare l'orecchio più o meno fortemente, e si constaterà una tumefazione pastosa ed un colorito roseo dell'orecchio stesso, e se vi fate ad indagare la cagione di codesti fatti troverete che le maglie del tessuto connettivo dell'orecchio sono distese da un liquido ed insieme infiltrate da una quantità più o meno copiosa di corpuscoli bianchi. Questo infiltramento linfatico sarà tanto più abbondante, quanto più sarà durata la co-

strizione dell'orecchio per l'allacciatura, e se si faranno trascorrere circa 24 ore di tempo, nell'orecchio tumefatto si troveranno costantemente delle macchie e delle strie rosso-oscure formate da stravasi sanguigni, da emorragie interstiziali più o meno copiose, a seconda del tempo che ha durato la sospensione della corrente sanguigna. Ma la produzione di codesti fenomeni ha pure i suoi limiti, poichè se l'allacciatura si mantiene per due giorni od anche più a lungo, in tal caso l'orecchio rimane freddo, avvizzito e finisce col prosciugarsi completamente. Gli stessi fatti si ripetono presso a poco sulla lingua della rana dopo l'allacciatura dei suoi vasi sanguigni. Cosiffatte alterazioni delle pareti vasali indotte dalla ischemia e che corrispondono all'abolizione della loro funzionalità fisiologica, e si terminano colla mortificazione delle stesse pareti vasali, se si possono riscontrare in tutti gli organi indistintamente non si verificano in tutti con la stessa intensità e con la stessa prontezza. Di questa differente maniera di diportarsi delle pareti vasali nei diversi organi del corpo non ci possiamo render conto; ma è un fatto innegabile che i vasi dell'intestino, del cervello e dei reni restano danneggiati molto più sollecitamente che quelli della cute e dei muscoli dall'impedito afflusso del sangue.

Anche gli elementi anatomici propriamente detti presentano nei diversi organi, non altrimenti che i loro vasi, un differente grado di resistenza verso la ischemia, ma siccome questa resistenza degli elementi anatomici corrisponde, a quanto sembra, abbastanza esattamente a quella stessa dei vasi, così torna difficile stabilire la parte che spetta agli uni

ed agli altri nella manifestazione della necrosi, e determinare perciò l'influenza che i vasi possono dispiegare in codesto fatto, rispetto a quella degli elementi anatomici, e viceversa.

In certe condizioni morbose dell'organismo bastano le più lievi influenze nocive per produrre la mortificazione dei tessuti. Quando per una cagione qualunque si produce uno stato anemico generale o discrasico; quando per uno stato anemico locale, sia per sosta circolatoria, sia per una alterazione flogistica, una o più parti del corpo trovansi ridotte ad avere il loro circolo sanguigno manchevole od insufficiente, basta l'azione delle più lievi influenze meccaniche, chimiche o termiche per determinarne la necrosi. Ed infatti, se dopo aver reso sensibilmente anemico l'orecchio di un coniglio coll'allacciare la carotide e l'auricolare posteriore del lato corrispondente, lo immergete nell'acqua calda, basterà per renderlo necrosato un leggero grado di calore, ed uno spazio di tempo relativamente minore di quello che sarebbe stato necessario, se l'orecchio non fosse stato reso anemico in precedenza. Codesto risultato dipende in gran parte da ciò che le pareti vasali, le quali rappresentano pure un tessuto cellulare vivente, dopo la sofferta ischemia invece di andare incontro soltanto ad una semplice alterazione inflammatoria, muoiono addirittura, donde il rallentamento dapprima del circolo sanguigno, quindi il suo arresto completo e la produzione delle stasi nel tessuto e la necrosi consecutiva. In questo caso, come negli altri consimili, è pure da tenersi a calcolo la diminuzione della capacità funzionale, che deve necessariamente deter-

minarsi negli elementi anatomici in seguito dell'avvenuto disturbo circolatorio.

Ma non è la patologia sperimentale soltanto che ci può fornire le prove del fatto di cui vi ho tenuto parola; tali prove, ed anco delle più convincenti, ci sono manifestamente date dalla patologia umana , e precisamente dallo studio di alcune forme speciali di cangrena che sogliono osservarsi nell'uomo, e di quelle segnatamente che sono conosciute dai clinici sotto i nomi di *cangrena senile*, e di *cangrena da decubito*.

La cangrena senile, altrimenti detta *marantica*, si osserva, come lo stesso epiteto lo indica, negli individui di età avanzata, e che si erano in precedenza lamentati di torpore, di formicolìo e di raffreddamento dell'estremità inferiori, essendo queste le parti ordinariamente colpite dalla forma di cangrena in discorso, cose tutte che evidentemente accennavano ad un indebolimento del circolo, ad una diminuzione dell'afflusso sanguigno nei tessuti delle estremità stesse. Le cause infatti che in consimili casi ci rendono ragione della indebolita circolazione arteriosa sono : 1° la diminuita energia dell'attività cardiaca, 2° l'ispessimento e la sclerosi delle pareti delle arterie, con ristringimento proporzionale del loro lume, 3° infine, la degenerazione dello strato muscolare delle piccole arterie. Ora l'indebolimento delle forze meccaniche della circolazione, cioè dell'attività contrattile del centro cardiaco e delle arterie, determina di necessità un rallentamento della stessa circolazione del sangue e quindi una diminuzione dell'afflusso sanguigno, specialmente nelle parti che sono più distanti dal centro car-

diaco-vascolare: questo diminuito afflusso del sangue si è appunto la condizione, come vi ho detto, per la quale le più piccole lesioni esterne, valevoli ad alterare, anche in un lievissimo grado la funzionalità delle cellule dei tessuti, già per sè stessa affievolita nell'età avanzata, sono bastanti a determinare la mortificazione delle pareti vasali, e quindi quella stasi deleteria che conduce inevitabilmente alla necrosi dei tessuti medesimi. In certi casi tutte le anzidette condizioni causali del rallentamento del circolo sanguigno si trovano insieme riunite sullo stesso individuo, e questo occorre sopratutto nelle persone avanzate in età, in cui l'attività del cuore è notevolmente diminuita, e le malattie dello stesso cuore e delle arterie si sviluppano molto frequentemente, e per lo più sotto l'influenza di un qualche elemento diatesico, l'urocrasia, per es., che contribuisce pur esso a deprimere sempre più i poteri dell'organismo. Sappiamo inoltre che il rallentamento del circolo, specialmente nelle regioni molto distanti dal centro cardiaco-vascolare, dispone alla coagulazione primitiva del sangue. Cosiffatta coagulazione nella cangrena senile comincia nei capillari dell'estremità inferiori, e da questi rimonta nelle arterie; purtuttavia non è necessario per la produzione della cangrena, che la coagulazione del sangue si estenda soverchiamente, bastando per codesto risultato la stasi e l'otturamento delle reti capillari, essendo queste soltanto in rapporto diretto con la nutrizione dei tessuti.

La *cangrena senile* incomincia a manifestarsi per lo più nei pollici, raramente nelle altre dita dei piedi. Ve ne sono due forme principali, l'una termina con la mummificazione

dei tessuti, la quale nei casi più favorevoli si limita al solo pollice, ma in altri casi si estende al piede e alla gamba, che alcune volte giunge a mortificarsi completamente, e fin sopra al ginocchio (V. Tav. I, Fig. 3): l'altra forma esordisce coi sintomi dell'infiammazione, con gonfiore edematoso dei pollici, dolori intensissimi e colorazione delle parti, dapprima in rosso bleu oscuro e quindi in nero livido: questa forma di cangrena chiamata *umida e calda* comincia per lo più a manifestarsi in parecchie dita del piede contemporaneamente, si diffonde al piede e alla gamba, e nel corso di parecchie settimane queste parti restano più o meno profondamente mortificate. La forma umida della cangrena senile si produce quando al rallentamento della circolazione arteriosa si aggiungono degli ostacoli insormontabili al deflusso venoso: in questa forma la distruzione necrotica si estende rapidamente al tessuto connettivo sottocutaneo, già edematoso, di maniera che si rende facilissimo il riassorbimento putrido pei linfatici e quindi l'infezione settica generale, che come vi dirò in appresso è una frequentissima successione di codesta forma di necrosi. La cangrena senile propriamente detta, che è quella appunto di cui ci stiamo ora occupando, deve essere distinta dalla forma originariamente *trombotica*, da quella forma impropriamente designata dai clinici col nome di *cangrena spontanea*, e che si riscontra parimenti negli individui di età avanzata. Questa forma differisce dalla precedente poichè la cangrena si determina ad un tratto, sopra una parte più o meno estesa di una estremità, per esempio, in tutto il piede e nella gamba fino al polpaccio,

ed anco fino al ginocchio: oltracciò differisce pure dalla forma senile propriamente detta, poichè dessa è l'effetto dell'improvvisa e repentina interruzione dell'afflusso del sangue in un arto nel quale precedentemente tanto la circolazione, quanto gli elementi cellulari dei tessuti trovavansi in condizioni perfettamente normali, conservavano cioè del tutto integra la loro attività funzionale, effetto che in una gran parte dei casi viene determinata dalla migrazione di un embolo e dallo incuneamento di questo nelle arterie delle estremità inferiori.

Allorchè vi tenni parola della influenza del sistema nervoso sul processo di nutrizione, vi feci conoscere le ragioni fisio-patologiche della possibile formazione dei decubiti cangrenosi nel decorso di parecchie affezioni del sistema nervoso centrale. In codesti casi, come vi dimostrai, basandomi sullo stato delle attuali cognizioni su questo argomento, vi dissi essere la formazione dei decubiti la conseguenza di lesioni trofiche che si determinano nel tessuto cutaneo e nei tessuti sottostanti, per l'influenza di alterazioni anatomiche prodottesi a carico del cervello e del midollo spinale. Havvi però un altro gruppo di malattie nel decorso delle quali si dà pure luogo non raramente alla formazione dei decubiti cangrenosi; e queste sono quelle infezioni acute febbrili, le infezioni tifose, per es., l'infezione settica, la pioemica, nelle quali si verificano pure le così dette *iperemie ipostatiche.* Ora in codeste malattie il modo di formazione dei decubiti è, a quanto sembra, diverso da quello per cui si producono in certe affezioni degli organi centrali del sistema nervoso, dovendosi sopratutto riportare al con-

siderevole indebolimento della circolazione sanguigna, non che, secondo il mio avviso, alla estrema labilità degli elementi anatomici derivante molto probabilmente dalla profonda alterazione discrasica del sangue indotta dalla stessa causa patogenica. L'indebolimento poi della circolazione ci rende pure facilmente ragione del ristagno del sangue nelle parti declive del corpo, vale a dire della formazione delle congestioni ipostatiche. In consimili casi pertanto bastano le più lievi pressioni della cute, bastano le più insignificanti lesioni degli elementi cellulari dei tessuti per dar luogo alla formazione dei decubiti cangrenosi. Nei casi assai lievi il decubito consiste in una perdita superficiale di sostanza; in altri casi la cute e il tessuto sottocutaneo rimangono distrutti; e nei casi gravissimi si veggono attaccate le aponeurosi, e mortificati gli stessi muscoli. Nella regione sacrale, in corrispondenza dei trocanteri e delle creste iliache la cangrena si approfonda talvolta fino alle ossa, il cui periostio vedesi non di rado distaccato in più punti e distrutto. Talora il decubito guadagna più in profondità che in superficie e possono derivarne suppurazioni sottocutanee, ed escavazioni profonde dei tessuti. Rispetto al modo di originarsi di codesta specie di decubito se ne debbono distinguere diverse forme. Nelle più semplici si osserva dapprincipio un eritema nei punti compressi, quindi si vede scollare qua e là l'epidermide e distruggersi poco a poco la cute. In altri casi si osservano in corrispondenza delle parti che vanno a necrosarsi un discreto numero di furoncoli o di piccoli ascessi cutanei, simili a furoncoli, i quali vuotata la marcia non guariscono, ma confluiscono insieme e si avvicinano in modo

da dar luogo a profonde distruzioni dei tessuti. Ma la forma più grave dei decubiti in discorso comincia con estese emorragie. Vedesi dapprima un punto che attraverso la pelle appare bluastro e sopra di esso una intumescenza piuttosto dura. Poco dopo il colorito bluastro si cambia in rosso-scuro e nel termine di pochi giorni la cute e i tessuti sottocutanei, per un tratto più o meno esteso e ad una profondità più o meno grande cadono mortificati. I decubiti cangrenosi si formano a preferenza in quei punti dove immediatamente sotto la pelle si trovano parti ossee e per le quali si rende considerevole qualunque più lieve pressione. Per questa ragione si riscontrano a preferenza nella regione del sacro, in quella dei trocanteri, delle scapole, dei cubiti, dei calcagni e dei malleoli. Contuttociò i decubiti possono alle volte insorgere pure per pressione tra pelle e pelle, come allo scroto, alle grandi labbra, ed alle pieghe inguinali, specialmente quando codeste parti sono già divenute edematose per disturbi circolatori di lunga durata. Questi decubiti cangrenosi, codeste forme di *cangrena da pressione*, che così pure si chiamano, non debbono andar confusi con quelle forme di necrosi della cute che si producono in seguito di eccessive e durevoli compressioni della medesima, quali sarebbero, per es., quelle che occorrono nel caso di una fasciatura male applicata o di un apparecchio da fratture soverchiamente serrato; nè tampoco con quelle piaghe da decubito, che si producono in infermi che giacciono da lungo tempo in letto, e che sono dovute alla pressione continua e costante che si esercita dal letto stesso sopra alcune parti del corpo, e favorite nella massima parte dei casi dalla poca nettezza e specialmente dalla umidità

dei letti, cagionata dai sudori, dalle urine e da altri umori escreti dall'infermo. Il lavorio morboso per cui sogliono prodursi cosiffatte piaghe non è sempre in origine di natura cangrenosa, dovendosi piuttosto paragonare ad una macerazione progressiva dell'epidermide e del sottostante tessuto dermico.

Nel parlarvi della cangrena senile rammenterete avervi detto come le più lievi lesioni portate sugli elementi cellulari dei tessuti siano più che bastanti a determinare nel circolo, già notevolmente affievolito, nuovi disordini che conducono inevitabilmente alla mortificazione delle pareti vasali e quindi a quella stasi sanguigna che è foriera della necrosi dei tessuti medesimi. Vi dirò ora che negl'individui avanzati in età il fatto inverso, cioè la difettosa organizzazione delle cellule e la loro debole capacità funzionale, conseguenza di quei processi d'involuzione organica, che come sapete, predominano nell'estremo periodo della vita, sono per loro stesse cause sufficientissime della necrosi dei tessuti, quante volte si determini in questi un rallentamento ancorchè lievissimo della circolazione sanguigna. Vi ricorderò come esempio la frequenza del *rammollimento cerebrale giallo* dei vecchi, dipendente senza meno dalla labilità in cui naturalmente si trovano gli elementi nervosi del cervello: ed infatti basta in questo caso una semplice sclerosi delle arterie, la quale faccia diminuire, ma non sopprima del tutto la circolazione, perchè mano mano si stabilisca senz'altra ragione un rammollimento necrotico.

Allorquando poi il ricambio nutritivo trovasi notevolmente indebolito per altre ragioni che non siano quelle

naturalmente determinate dai progressi dell' età, bastano una semplice lesione traumatica, uno stato anemico, o un ordinario processo d'infiammazione per dar luogo alla necrosi di una qualche parte del corpo. La produzione del così detto *noma o cancro acquatico*, che è una forma di necrosi a rapido decorso ed eminentemente distruttiva, che si presenta, specialmente nei bambini, alla faccia, ed anco in altre parti del corpo, per esempio, alle grandi labbra, non potrebbe altrimenti spiegarsi che ammettendo un preesistente indebolimento nel ricambio materiale, una difettosa capacità di resistenza negli elementi anatomici dei tessuti, non potendoci le sole ed insignificanti lesioni traumatiche, che sogliono essere il punto di partenza dell'intero processo, renderci pieno conto della rapida e profonda mortificazione dei tessuti medesimi. Il noma infatti si riscontra soltanto in quei fanciulli che vivono sotto sfavorevoli condizioni igieniche, o che rimasero grandemente debilitati in seguito di malattie infettive, come il tifo, la scarlattina, il vaiuolo, ecc.

Quell'altra forma di cangrena che è dovuta all'uso della segala cornuta, e che nei secoli passati ha dominato epidemicamente in parecchie contrade dell'Europa, si è creduto da molti poterla attribuire ad una persistente contrazione spasmodica delle piccole arterie, determinata dall'azione dell'ergotina sulle fibro-cellule delle stesse pareti arteriose, donde la ischemia delle parti e la loro necrosi consecutiva. Ma contro a codesta interpetrazione starebbe il dubbio avanzato da alcuni sulla realtà dell'azione astringente dell'ergotina sulle pareti dei vasi. Il Zweifel, contrario alla inter-

pretazione anzidetta, ritiene che la sola anestesia che viene prodotta dai grani della segala, sia per se stessa sufficiente a spiegare la necrosi dei tessuti, ed in questo concetto stabilisce un parallelo tra la cangrena da ergotina e la necrosi traumatica degli animali prodotta in essi artificialmente con la recisione del nervo sciatico, o del plesso brachiale. Il Cohnheim non crede che la sola anestesia possa rendere completamente ragione del fatto in questione, ed opina doversi in ogni caso attribuire una rilevante influenza al difetto della forza di resistenza dei tessuti, indotto dai disordini circolatori che conseguono all'azione della segala ; e questa idea del Cohnheim potrebbe essere in certo modo appoggiata anche dal fatto testè ricordato, delle necrosi traumatiche prodotte artificialmente negli animali, dappoichè dovendosi ammettere, che con la nevrotomia rimangono recisi anche i filamenti vasali, il disordine circolatorio che ne consegue, renderebbe abbastanza ragione della necrosi che si produce nelle parti influenzate dall'azione dei nervi che furono tagliati.

Rispetto al decorso del processo necrotico è anzitutto necessario il conoscere se la mortificazione dei tessuti può rimanere limitata, circoscritta a quella parte del corpo, a quel gruppo di territori cellulari in cui cominciò a manifestarsi, ovvero se ha tendenza a guadagnare le parti circostanti, e diffondersi più o meno a distanza dal punto primitivamente necrosato. Sotto questo rapporto vi dirò che la limitazione o la diffusione della cangrena tengono, e alla natura della causa immediata che la produce, e alla influenza delle cause predisponenti che si riferiscono precisamente alle condizioni

individuali, tanto generali che locali. Generalmente parlando, si può affermare che tutte le necrosi che si producono in individui sani, o per lo meno in organismi non debilitati, sia per repentina sospensione della circolazione, sia per disorganizzazione traumatica dei tessuti, come pure per l'azione di temperatura anormali, sogliono rimanere circoscritte nella località in cui si manifestano. Imaginate che un embolo ostruisca una di quelle piccole diramazioni arteriose che servono ad irrigare, in un dato organo, una glandola linfatica, un rene, per es., un gruppo circoscritto di territori cellulari; avverrà allora che gli elementi del tessuto compresi in codesti territori cadranno mortificati, subiranno una necrobiosi che sarà la inevitabile conseguenza della cessazione del ricambio materiale in seno agli elementi medesimi. Siccome poi nei territori circostanti a quelli in cui ha avuto luogo l'abolizione della irrigazione sanguigna e consecutivamente la necrosi, la circolazione sanguigna continua ad essere in condizioni, non solo normali, ma forse anco esagerate (V. Tav. I, Fig. 1ª), accadrà che la necrosi non si diffonderà ulteriormente, ma rimarrà confinata in quel gruppo di territori cellulari nel quale rimase abolita la circolazione del sangue. Allorquando poi agiscono influenze chimiche, termiche, traumatiche, sopra una data parte del corpo, la necrosi può tutto al più diffondersi alla zona di tessuto posta immediatamente all'intorno della parte sulla quale ha operato la causa necrotizzante, ma non ne oltrepasserà notevolmente i confini.

Al contrario accade quando la necrosi è favorita in gran parte dalle alterate condizioni istologiche, e dalla deficiente

attività funzionale dell'intero organismo, o per lo meno di una limitata regione del corpo, come appunto occorre nella cangrena senile e nella cangrena da decubito. In consimili casi, siccome bastano le più lievi influenze nocive per determinare l'annientamento del ricambio materiale nei tessuti, che trovasi di già affievolito, non deve far meraviglia che la necrosi una volta iniziata in una parte possa più o meno rapidamente diffondersi alle parti circostanti. È perciò che vediamo la cangrena senile incominciare nell'alluce e guadagnare in breve tempo il piede, la gamba, e giungere talvolta fino al ginocchio, e in alcuni casi anche sorpassarlo. Ma tra le forme di cangrena che abbiamo studiato, quella che ha una maggior tendenza alla diffusione è senza meno la cangrena da causa infettiva, la cangrena *settica*, nella quale la diffusione del processo possiamo alcune volte spiegarcelo per l'infiammazione che si sviluppa sui limiti del focolare necrotico, infiammazione che termina anche essa colla mortificazione del tessuto infiammato; altre volte mancando codesta flogosi, la morte rapida e successiva dei tessuti sani, non possiamo riferirla che ai microfiti parassitari, ai batteri, sia che essi stessi producano direttamente la necrosi degli elementi, sia che si facciano veicolo o mezzo di trasporto della causa materiale della medesima. La cangrena diffusa peraltro, dopo avere guadagnato una più o meno grande estensione, e dopo avere indotto la perdita di vaste sezioni del corpo, se l'infermo continua a vivere, finisce, più presto o più tardi, per limitarsi, per rimanere cioè circoscritta entro certi determinati confini.

Il limite dei tessuti necrosati, tanto nella cangrena che

è circoscritta fin da principio, quanto in quella che lo diviene in appresso, è designato da una linea che con termine tecnico chiamasi *linea di demarcazione*, e che nella cangrena delle parti superficiali, sul limite della cute mortificata, è indicata da una zona di colore rosso piuttosto intenso. È in corrispondenza di codesta linea, di codesta zona che si sviluppa un processo d'infiammazione, che manca soltanto in alcuni casi eccezionali; manca, per es., nelle escare cutanee superficiali, come quelle indotte da ustioni di 2° grado, al disotto delle quali l'epidermide si riproduce rapidamente ed in modo così completo, che l'escara si distacca dal tessuto sottostante senza bisogno di un ulteriore processo di eliminazione. La zona rossa di demarcazione visibile sempre intorno all'escara delle parti superficiali del corpo, è dovuta alla dilatazione dei vasellini sanguigni della pelle, dilatazione che in parte devesi riferire alla circolazione collaterale che si stabilisce in seguito all'abolizione della circolazione del sistema capillare della parte mortificata, ed in parte è il risultato di una flussione sanguigna dovuta alla irritazione del tessuto circostante alla necrosi, determinata dagli stessi materiali di putrefazione. Nello stesso tempo che han luogo siffatte modificazioni nel sistema capillare della linea di demarcazione, si produce rapidamente in corrispondenza della medesima un abbondante essudato con formazione di cellule purulente, in forza del quale la parte necrosata si rammollisce, si discioglie, e finisce col distaccarsi e separarsi completamente dalle parti limitrofe. Caduta l'escara si rileva al suo posto una perdita di sostanza, una vera piaga proporzionata allo spessore e all'estensione dell'escara stessa,

nel fondo della quale si troverà predominante o una flogosi suppurativa, o una vera forma di ulcerazione. Allorchè predomina l'infiammazione suppurativa, il fondo della perdita di sostanza della piaga è costituito da un tessuto connettivo modificato da una infiltrazione plastica e dalla dilatazione dei vasellini sanguigni; è il così detto tessuto di *granulazione*, destinato a compiere quel lavorìo di *sostituzione riparatrice*, comunemente designato col nome di *cicatrizzazione*. Allorchè poi il fondo è costituito da un'ulcera, i caratteri di questa e il suo modo ulteriore di comportarsi sono del tutto subordinati alla causa che produsse la necrosi, e alla forma sotto cui questa si è manifestata, cosicchè sotto questo riguardo meritano di essere tenute seriamente in conto, e la costituzione individuale, e le speciali condizioni dei tessuti a carico dei quali si stabilì il processo necrotico, e quindi l'ulcerazione.

Nelle necrosi circoscritte e poste in mezzo al parenchima di un organo, qualunque esso sia, e lontane per conseguenza dalla superficie, sia interna che esterna del corpo, sulle quali può aver libero accesso l'aria atmosferica, e possono trascorrere i diversi liquidi di escrezione della economia, le cose procedono alquanto diversamente, rispetto alla sorte che subisce il tessuto necrotizzato. Il lavorìo d'infiammazione che in simili casi si stabilisce intorno al focolare cangrenoso è di una mediocre attività, ed assume un decorso del tutto cronico. Nel tessuto necrosato penetrano dapprincipio dei corpuscoli bianchi, e quindi vi si fanno anche strada dei vasellini sanguigni di nuova formazione, che veggonsi oltremodo copiosi e sviluppati nella zona reattiva

limitante il focolaio necrotico (V. la Tav. I, Fig. 1ª): i corpuscoli bianchi attraggono ed impigliano nel loro protoplasma le particelle disgregate della massa necrotica, e i vasellini ne assorbono la parte fluidificata, di maniera che il tessuto necrosato si riduce gradatamente nel volume e nella estensione, e finisce collo scomparire completamente, lasciando il posto che occupava ricolmo di un callo cicatriziale provvisto di vasellini sanguigni. Questo è appunto quello che possiamo specialmente constatare negli infarti splenici e renali, e che, come sapete, debbono essere non altrimenti considerati che quali porzioni di tessuto divenute necrotiche per abolizione dell'irrigazione sanguigna.

Altre volte poi accade che il riassorbimento della massa mortificata non si effettua completamente, sia perchè la massa era troppo spessa e voluminosa, sia per la natura del tessuto che la formava: in consimili casi la infiammazione che si produce sui limiti della parte necrosata dà luogo alla formazione di una capsula connettivale provvista di vasi, per mezzo della quale, la parte morta rimane separata dal rimanente dell'organismo. Questo fatto si verifica spesso, come altrove vi ho detto, per certi parassiti animali, allorchè muoiono in mezzo ai tessuti in cui sogliono vivere, trovandosi involuti in una più o meno spessa capsula connettivale: ma un esempio veramente tipico di codesto incapsulamento della porzione mortificata, l'abbiamo nella necrosi delle ossa, nella quale la parte mortificata dell'osso, il così detto sequestro, trovasi alle volte racchiuso in una capsula, non già connettivale, ma addirittura ossea, e che è il prodotto di un processo osteogenico sviluppatosi a

carico del periostio. Codeste capsule ossee vengono dagli anatomo-patologi designate col nome di *capsule sequestrali*, o con quello pure di *casse funerarie dell'osso*.

La caduta dell'escara, il distacco cioè della parte mortificata dai tessuti sani, può in alcune date circostanze esser causa di conseguenze più o meno sinistre, ed in alcuni casi anche fatali. Per es., allorquando la necrosi interessa la superficie di un organo rivestito esternamente di una membrana sierosa, il distacco dell'escara avrà per inevitabile conseguenza una grave infiammazione, per lo più purulenta, di codesta membrana. Gl'infarti polmonari superficiali, i focolai cangrenosi periferici degli stessi polmoni, divengono a questo modo la causa di gravi e diffuse pleuriti purulente. Anche la peritonite acutissima ad esito rapidamente letale, ripete molte volte la sua origine dagl'infarti splenici, dalla necrosi tifosa delle glandole mesenteriche, non che dalle ulceri intestinali tifose, quando la necrosi delle tuniche dell'intestino si estende fino alla sierosa, donde la perforazione dell'intestino stesso, e il versamento del suo contenuto nel cavo peritoneale, causa immediata della peritonite ad esito rapidamente letale. Questa forma di peritonite può pure conseguire alla necrosi dell'intestino prodottasi per invaginamento, od incarceramento di un'ansa dell'intestino medesimo. Un'altra possibile conseguenza della necrosi dei tessuti, e che può non raramente riuscire funesta all'infermo, sono l'emorragie per erosione dei vasi che non rimasero trombizzati nello sviluppo del processo, donde ebbe origine la necrosi. Esempi patentissimi di codesto fatto ci vengono forniti dalle fatali emorragie per erosione (diabrosi) dell'ar-

teria lienale, o di una delle sue più cospicue diramazioni nella semplice ulcera dello stomaco; come pure dall'emorragie che abbastanza spesso sogliono osservarsi nel corso del tifo addominale, e che dipendono da erosioni dei vasellini arteriosi delle pareti intestinali, prodotte da quella stessa necrobiosi elementare per la quale si formano le caratteristiche ulcerazioni delle placche del Peyer e dei follicoli solitari dell'intestino.

Darò fine allo studio di questo argomento, dicendovi brevemente delle conseguenze che possono derivare dalla presenza di parti mortificate all'intero organismo, indipendentemente dagli effetti di quelle successioni morbose delle quali vi ho testè tenuto parola.

L'importanza fisiologica della parte colpita da necrosi ha una influenza rilevantissima sulla vita intera dell'organismo; infatti la necrosi del cervello, quella dei polmoni, per es., debbono per necessità dispiegare sulle condizioni generali dell'economia, un'influenza ben diversa da quella che potrebbero esercitare la necrosi dell'alluce o la cangrena da pressione sviluppatasi in un punto qualunque dei tegumenti della regione dorsale. Gli effetti che si produrranno a carico dell'intero organismo saranno pure diversi, a seconda che la cangrena si manterrà stazionaria, circoscritta in una parte del corpo, o si diffonderà per una più o meno grande estensione nei tessuti e negli organi nei quali si è manifestata. Ciò posto vi dirò, che il fatto più grave, e capace di compromettere seriamente l'esistenza dell'individuo, è quello che si riferisce alla diretta intossicazione dell'organismo per il riassorbimento dell'icore, o, per meglio dire, degli elementi infet-

tanti contenuti nei tessuti mortificati. Codesta forma d'infezione secondaria si riscontra esclusivamente nella cangrena umida, e quando non si effettua quella demarcazione del focolaio necrotico che costituisce una specie di barriera, di ostacolo alla penetrazione nel torrente circolatorio del liquido icoroso, generatosi per la dissoluzione dei tessuti cangrenati e contenenti l'elemento produttore della infezione. Intorno alla natura di codesto elemento ne ho detto abbastanza, allorchè nelle lezioni sull'etiologia delle malattie di infezione (1) ho parlato dell'origine dell'infezione settica o putrida, della così detta setticoemia, che è appunto la forma infettiva generale che si determina in conseguenza della mortificazione dei tessuti dell'organismo. Mi risparmio perciò di tornare nuovamente sulla questione della natura della infezione settica, tanto più che dovrò ancora occuparmene nello studio che faremo, a suo tempo, sui processi morbosi infettivi in generale.

---

(1) V. Lezione 25ª, pag. 625.

LEZIONE QUARTA

DELL'ATROFIA DEI TESSUTI.

Concetto dell'atrofia e dell'aplasia. — Differenti maniere di orginarsi delle atrofie. — Atrofie da insufficiente o manchevole attività istogenetica. — Atrofie fisiologiche. — Fatti di aplasia che si producono talvolta nella vita fetale, e nelle prime età della vita estrauterina. — (Criptorchidismo — arresto di sviluppo dell'utero e delle ovaia, arresto di sviluppo del cuore e del sistema vasale). — Atrofie da deficiente eccitabilità fisiologica e da abolizione della influenza trofica dei nervi periferici e dei centri nervosi. — Atrofie da insufficienza dei materiali di nutrizione. — I materiali di nutrizione possono venir meno ai tessuti, sia perchè sono in deficienza nel sangue, sia perchè il sangue non affluisce ad essi nelle debite proporzioni.

SIGNORI,

Nelle precedenti lezioni abbiamo studiato le ragioni ed il modo di quel processo patologico, in conseguenza del quale, il ricambio materiale dei tessuti e dei loro elementi anatomici resta completamente e definitivamente abolito, d'onde la morte, la distruzione necrotica degli stessi tessuti. A questo studio faremo seguire immediatamente quello di quei processi nei quali il ricambio nutritivo della materia viene per modo tale alterato, da risultarne una lesione di nutrizione dei tessuti semplicemente *quantitativa*.

In tutti i tessuti dell'organismo indistintamente, voi sapete aver luogo un ricambio più o meno attivo della materia, ed in molti tessuti effettuarsi non solo un semplice ed impercettibile ricambio molecolare, ma un ricambio decisamente integrale, vale a dire una sostituzione di elementi anatomici nuovi agli elementi scaduti e non più capaci di funzionare. Allorchè dunque per alcune determinate cagioni, di cui vi terrò parola in appresso, avviene che l'assimilazione non trovasi più in un adequato rapporto col lavorìo della disassimilazione, ovvero che la proliferazione degli elementi cellulari non arriva a rimpiazzare completamente quelli che vennero eliminati, si stabilisce nei tessuti quello stato di difettosa nutrizione, quella forma d'involuzione organica, che ha, per risultato costante, una diminuzione quantitativa, una riduzione cioè della massa e del volume dei tessuti del corpo. Nel primo caso, cioè quando il lavorìo disassimilativo prevale su quello dell'assimilazione e ne risulta per conseguenza una semplice diminuzione dell'attività nutritiva, del ricambio materiale, gli elementi anatomici scemano più o meno sensibilmente di volume, ma senza perdere il loro tipo caratteristico, e conservando integra la loro composizione. Codesta forma di riduzione di volume degli elementi anatomici e quindi dei tessuti ch'essi costituiscono, si è quella cui spetta propriamente il nome di *atrofia* o anche meglio d'*ipotrofia,* perchè nelle parti, che ne vengono affette, il processo di nutrizione non rimane completamente abolito, ma semplicemente diminuito, più o meno sensibilmente. Nell'altro caso, quello cioè in cui la riduzione di volume dei tessuti dipende da una diminuzione

dell'attività prolifera degli elementi anatomici, il cui numero trovasi perciò ridotto più o meno notevolmente, si ha quella forma d'involuzione organica che il Virchow ha designato col nome di *aplasia*, e che oggi con maggiore esattezza chiamasi *ipoplasia*. Rapporto a codesta distinzione fra atrofia ed aplasia, vi dirò come l'osservazione abbia realmente dimostrato che in alcuni organi, per es. nella cute, nella milza, anche quando lo stato d'involuzione è in essi notevolmente avanzato, le cellule della rete del Malpighi e quelle della polpa splenica, conservano sempre inalterato il loro volume, le loro dimensioni normali; di maniera che non si potrebbe a meno di ammettere che la riduzione del volume si produce sopratutto per la diminuzione numerica degli anzidetti elementi. In altri organi invece, per es. nel fegato, e segnatamente nei muscoli, la riduzione di volume dell'organo, del tessuto, suole incominciare con un vero rimpiccolimento degli elementi, ossia delle cellule epatiche, e delle fibrille muscolari, la cui riduzione numerica d'altronde non manca di verificarsi, quando la involuzione nutritiva ha in codesti organi raggiunto un grado avanzato. Queste differenze rispetto al modo con cui si stabiliscono codeste alterazioni patologiche dei tessuti, sembra siano subordinate alle leggi di accrescimento dei tessuti medesimi. Alcuni di questi infatti, come la polpa splenica e il tessuto epidermico, crescono soltanto la mercè dell'aumento numerico dei loro elementi cellulari; mentre che il tessuto muscolare cresce non solo per l'aumento di numero delle sue fibre, ma cresce ancora per l'aumento di volume delle fibre medesime; e per verità nei muscoli del fanciullo le fibre striate sono più

strette e più sottili di quelle dell'adulto, nel quale ogni muscolo contiene pure un numero di fibre superiore a quello che il muscolo congenere possiede nell'età infantile. Ad ogni modo devesi avvertire che queste due forme patologiche di involuzione nutritiva, l'atrofia cioè e l'aplasia, si associano costantemente, ed infatti la diminuzione di volume degli organi e dei tessuti completamente formati, mentre, nelle generalità dei casi, esordisce con la diminuzione di volume degli elementi anatomici, non potendosi iniziare che con lo abbassamento dell'attività nutritiva, coll'avanzarsi del processo si accompagna sempre ad una più o meno notevole riduzione numerica degli stessi elementi.

Negli organi e nei tessuti poi in via di formazione e di sviluppo, l'arresto del loro accrescimento, sebbene pur tenga ad un rallentamento dell'attività nutritiva, devesi sopratutto riferire alla diminuzione o alla cessazione completa dell'attività formativa, di quell'energico potere proliferante che debbono avere e conservare gli elementi istologici dei tessuti, affinchè le parti tutte in via di sviluppo e di accrescimento possano raggiungere le dimensioni che debbono avere nelle condizioni normali dell'organismo. È perciò che tutti i casi di arresto di sviluppo che occorrono nella vita intrauterina, ed in quei periodi della vita estrauterina in cui l'organismo continua tuttavia a crescere nelle varie sue parti, debbono essere a rigore considerati quali altrettanti fatti di ipoplasia. Ciononostante debbo dirvi che tanto in clinica, che in anatomia patologica, appunto in ragione della costante combinazione dell'atrofia e dell'aplasia, si continua a chiamare semplicemente *atrofico,* quell'organo o quel tessuto

il quale presentasi ridotto nella sua massa e nel suo volume, tanto per una diminuzione di volume degli elementi anatomici, quanto per una riduzione dell'attività prolifera degli elementi medesimi.

Da quanto vi ho detto finora si può argomentare facilmente come le atrofie dei tessuti si possano produrre in differenti maniere. L'atrofia si può determinare in un organo, in un tessuto qualunque quando la causa atrofizzante agisce a preferenza coll'abolire l'attività formativa, ossia il potere della proliferazione negli elementi anatomici: sono queste quelle atrofie che si dicono dipendenti da *difetto di energia formativa*, ovvero da *insufficiente* o *manchevole attività istogenetica*. — Altra volta le atrofie si producono quando ai tessuti vien meno l'afflusso dei materiali nutritizi indispensabili alla loro conservazione. — *Atrofie da manchevole nutrizione*. — L'esagerato consumo del materiale organico, vale a dire l'accresciuta attività del processo disassimilativo, non compensata da un equivalente risveglio del processo assimilativo, è pure un'altra ragione attendibile delle atrofie — *Atrofie da esagerato consumo della materia*. — La diminuzione infine dello spazio naturalmente assegnato alle diverse parti del corpo, vale a dire la restrizione forzata dei confini propri di un dato organo, per l'accresciuta estensione dei limiti delle parti circostanti al medesimo, è pure d'annoverarsi tra le possibili origini delle atrofie. — *Atrofie da diminuita capacità dello spazio.*

Tra le atrofie dipendenti da insufficiente, o manchevole attività istogenetica, dobbiamo in primo luogo far conoscere quelle che occorrono fisiologicamente nell'organismo, deri-

vando da una disposizione tipica immanente, da una disposizione innata, trattandosi di atrofie che sono una necessaria conseguenza della graduale evoluzione dell'organismo, in quei periodi della vita, nei quali l'organismo si forma, si perfeziona e si accresce; non che di quella naturale involuzione che pei progressi dell'età subiscono i tessuti e gli organi dell'economia. E per verità noi cominciamo dal riscontrare parecchi fatti di codeste atrofie fisiologiche nella stessa vita dell'embrione e del feto. Verso la fine del 2° mese di vita dell'embrione, la vescicola ombellicale insieme ai suoi vasi ed al condotto onfalomesenterico si atrofizza, riducendosi il tutto ad un sottile cordone. I così detti corpi di Wolff, che sono i primi organi glandolari secernenti che si formano nello embrione, apparendone i primi rudimenti alla fine della seconda settimana, o sul principiare della terza (Kölliker), cominciano ad atrofizzarsi al termine della quinta settimana, ed al 40mo giorno sono notevolmente ridotti di volume, occupando un piccolissimo spazio nel segmento posteriore della cavità addominale (1). Questi organi, il cui vero ufficio fisiologico nell'embrione è tuttora sconosciuto , quantunque soggiacciano ad una rilevante atrofia, non scompaiono in tutte le loro parti completamente, restandone alcune, che nel sesso maschile sono destinate alla costituzione di organi che avranno un ufficio importante nella economia dell'adulto. Si sa infatti che il canale di Wolff, che rappresenterebbe il condotto

(1) Coste, *Histoire du developpement des corps organisés,* 1847-1859.

escretore della porzione glandolare del corpo di Wolff, formerà il condotto escretore, ossia il *canale deferente* del testicolo ; e la porzione glandolare, congiungendosi al testicolo stesso, ne andrà a formare quella parte che si chiama *epididimo*. Ulteriori vestigi del corpo di Wolff li rinveniamo nei così detti *vasa aberrantia* della testa e della coda dell'epididimo, e che non sono altro che dei canalicoli dello stesso corpo di Wolff, che non si sono trasformati, e non sono entrati in connessione diretta col testicolo. Altri avanzi del corpo di Wolff l'abbiamo pure nella così detta *idatide peduncolata del Morgagni*, e nel *corpo innominato*, detto pure organo di Giraldès, situato nel cordone spermatico, presso la testa dell'epididimo, e che rappresenterebbe nell'uomo una produzione analoga a quella che nella donna viene designata col nome di *organo di Rosenmüller*, che trovasi situato nel legamento largo, in prossimità dell' ovaio, e verso l'estremità frangiata della tromba, che, come è stato dimostrato da Kobelt, non è altro che un vestigio del corpo di Wolff, anzi l'unico che si rinvenga nell'organismo della donna (1). — Nell'embrione maschio scomparisce pure quasi del tutto il condotto del Müller, che nella femmina, analogamente a quanto accade nel maschio per i corpi di Wolff, è destinato a costituire le parti principali e più importanti dell'apparato generativo, quali sono le trombe, l'utero e la vagina. Il solo vestigio che di codesto condotto si rinviene nell'uomo è rappresen-

---

(1) F. VIAULT, *Le corps de Wolff*, *Paris*, 1880.

tato dall'*otricolo prostatico*, che può considerarsi siccome un vero utero maschio rudimentario.— Al 7° mese della vita intrauterina sparisce la membrana pupillare.— Avvenuta la nascita si obliterano immediatamente, come già sapete, i vasi ombellicali, il condotto arterioso del Botallo, e il condotto venoso dell'Aranzio. Codesti vasi non solo si obliterano, ma si riducono in un cordone ligamentoso, il cui tessuto non presenta più affatto gli elementi istologici di cui erano precedentemente fornite le diverse tuniche, onde risultano costituite le pareti vasali: ed infatti i legamenti laterali della vescica, p. es., che altro non sono che i residui delle arterie ombellicali, non contengono più alcuna traccia di quella valida membrana muscolare che esisteva in codesti vasi durante la vita intrauterina (Virchow). — Anche l'arteria jaloidea, visibile nel neonato, sparisce in breve tempo dopo la nascita.— Ma non è soltanto nel periodo intrauterino e nei primordi della vita estrauterina, che in alcune parti dell'organismo si ordiscono dei processi atrofizzanti, per ragioni interamente fisiologiche ed in mezzo allo sviluppo ed allo accrescimento normale delle altre parti del corpo; processi consimili si manifestano pure negli ulteriori periodi della vita, e parimenti per ragioni subordinate alle condizioni di sviluppo dell'organismo, od alla prolungata esistenza dell'organismo medesimo.

Sotto un punto di vista generale si può affermare che l'epoca della vita nella quale si producono le atrofie, influisce notevolmente sul grado più o meno avanzato che sarà raggiunto dal processo atrofizzante; ed infatti quanto più è giovane l'individuo, tanto più le atrofie sogliono raggiun-

gere un grado elevato. Una prova eloquente di codesto fatto ci viene fornita dai numerosi esempi di atrofie che vi ho addotto, e che si producono nel periodo intrauterino, e nei primordii della vita estrauterina, nelle quali epoche della vita il processo suol essere spinto ad un grado tale, da non rimanere delle parti affette, come vedemmo, che delle semplici traccie, quando non scompaiono totalmente.

Un rimarchevole esempio di atrofia fisiologica da deficiente attività istogenetica, e che si verifica lungo il periodo dell'infanzia lo abbiamo nella completa scomparsa della glandola timo. È questa, come sapete, una delle più voluminose glandole linfatiche del nostro corpo, la quale è pur nondimeno destinata a scomparire del tutto ad una certa epoca della vita. Alcune volte codesta glandola si atrofizza rapidamente poco dopo la nascita; ma per lo più essa raggiunge il massimo del suo volume al termine del secondo anno di vita, e persiste pressochè inalterata fin al 14° anno, dopo di che cade in uno stato di atrofia così completo, che le numerose cellule glandolari scompaiono per modo da non lasciare veruna traccia della loro passata esistenza. Al posto della glandola timo non trovasi infatti che un poco di grasso, e di tessuto connettivale.

Dopo la pubertà anche alcune ossa subiscono una parziale atrofia: l'osserviamo anzitutto nello sfenoide e nella rocca petrosa del temporale, nelle quali ossa in conseguenza della stessa atrofia si formano degli spazi, delle lacune, che contengono aria, analogamente a quanto si riscontra nelle ossa dei volatili. — In altri organi non si determina alcun processo di atrofia, ma se ne arresta semplicemente

l'accrescimento. Questo è quanto si può constatare nella glandola mammaria dell'uomo, e nelle capsule surrenali, le quali tanto nel neonato che nell'adulto, presentano lo stesso volume.

In questi diversi casi di atrofie che abbiamo annoverato, e tanto in quelli che han luogo nella vita fetale, quanto in quegli altri che occorrono nelle prime epoche della vita estrauterina, si ha in tutti un fatto caratteristico, ed è che i tessuti possono giungere alla più avanzata atrofia e scomparire anche del tutto, senza subire alcuna degenerazione, eccettuata la metamorfosi grassa, che in alcuni rari casi soltanto, si associa al processo stesso dell'atrofia. Nella massima parte degli anzidetti casi di atrofie si tratta di una graduale involuzione dei tessuti determinata da un difetto innato di attività formativa, in forza del quale, ad un certo periodo della vita, variabile per ciascuno dei tessuti destinati ad atrofizzarsi, si arresta la proliferazione degli elementi anatomici, e il processo disassimilativo si rende siffattamente attivo e prevalente sul processo assimilativo, da determinare una più o meno rilevante riduzione dei tessuti, che in alcuni organi giunge fino alla completa scomparsa dei medesimi. Questa è l'unica interpretazione che possa renderci plausibilmente conto della genesi dell'anzidette atrofie. Ed infatti per ispiegare altrimenti codesti fatti, e quelli specialmente che occorrono nella vita estrauterina, non potrebbe essere invocata l'abolizione della irrigazione sanguigna, determinata da una primitiva obliterazione delle arterie, essendo provato che l'obliterazione dei vasi arteriosi ordinariamente non precede, ma si ac-

compagna o consegue all'atrofia dei tessuti. Oltracciò è pur dimostrato che le anemie, o meglio le ischemie primitive, conducono non solo all'atrofia, sibbene ad una vera e propria degenerazione grassa degli elementi anatomici.

In un periodo avanzato della vita, e precisamente in quello che viene designato comunemente col nome di *epoca critica*, si verifica nella donna l'atrofia degli organi genitali. L'ovaio che raggiunge il massimo suo volume all'età di 20 anni, allorchè tutti i suoi follicoli ebbero maturato comincia ad avvizzire, e ciò accade ordinariamente tra i 45 e i 50 anni, e il tessuto che lo compone diviene sempre più duro e spesso, per la preponderanza del tessuto connettivale. Anche le mammelle partecipano alla involuzione degli organi genitali, ed infatti le glandole destinate alla secrezione del latte subiscono anch'esse una più o meno rilevante atrofia, la quale non si manifesta talvolta apparentemente, a motivo dell'esuberante sviluppo del tessuto adiposo, che, come sapete, ravvolge gli acini glandolari. — Cosiffatti esempi di atrofia che vi ho ricordato e che si presentano nell'organismo della donna in un periodo inoltrato della sua esistenza, già vi dimostrano abbastanza come i processi spontanei di regressione degli organi e dei tessuti, siano un attributo speciale dell'età avanzata. E per verità il vecchio adagio — *Senectus ipsa est morbus* — resta giustificato dal fatto delle alterazioni di nutrizione e dei processi di regressione che nella vecchiaia si manifestano in molti tessuti dell'economia, sebbene in molti altri abbiano pur luogo, anche in codesta età dei processi di proliferazione e di formazioni neoplastiche. Io non istarò ad enumerarvi

i vari fatti di atrofia che hanno luogo a carico degli organi e dei tessuti del vecchio, e che si comprendono sotto il generico nome di *marasmo senile,* avendone già detto abbastanza nella nosologia e nella etiologia. Vi dirò ora soltanto che il Cohnheim crede di potersi rendere ragione dell'atrofia senile, ammettendo che le cellule costituenti i tessuti dell'organismo, posseggano un potere di riproduzione che si trasmette per eredità, dalle cellule preesistenti alle cellule proliferate, potere che dapprincipio, cioè nella gioventù dell'organismo, sarebbe oltremodo attivo ed energico, ed in appresso, ossia coll'avanzarsi degli anni, si andrebbe facendo continuamente più debole; cosicchè dopo un certo tempo, vale a dire nel periodo della maturità, il potere riproduttivo degli elementi basterebbe soltanto a mantenere inalterato il volume del corpo e delle sue parti, volume che nell'età senile si andrebbe sempre più riducendo, poichè la riproduzione degli elementi diverrebbe sempre più deficiente, anche a motivo dei disordini funzionali che insorgono col progredire della stessa atrofia dei tessuti, e di quelli segnatamente che si riferiscono alla digestione, alla ematopoesi ed alla circolazione. — Il Perls d'altronde non crede potersi accettare in una maniera assoluta codesta ipotesi del Cohnheim, non potendosi a meno di ammettere che nella vecchiaia pure affluiscono al sangue nuovi elementi capaci di reintegrarne la costituzione; che gli epiteli continuano a rinnovarsi incessantemente, e che le alterazioni e le perdite di sostanza del connettivo, dei vasi e delle ossa vengono risarcite nell'ordinario spazio di tempo: aggiunge altresì che nel cuore e nella prostata in 54 casi sopra 164,

secondo i computi del Thompson, si può constatare una ipertrofia più o meno pronunziata.

Durante il periodo di accrescimento del corpo e delle sue parti, può avvenire, tanto nella vita fetale, quanto nelle prime epoche della vita estrauterina, che alcuni organi subiscano un rallentamento o un completo arresto nel loro sviluppo, per modo che pervenuto l'organismo allo stato adulto, codesti organi si trovino ad avere un volume inferiore a quello che avrebbero dovuto presentare, se si fosse da essi raggiunto il normale e completo sviluppo fisiologico. Ora trattandosi di organi che non avevano ancora conseguito lo sviluppo di cui erano suscettibili, il fatto della riduzione del loro volume, come altrove vi dissi, non può essere considerato siccome il prodotto di un vero e proprio processo di atrofia, nello stretto concetto della parola, ma siccome l'effetto di una semplice ipoplasia. Un fatto di questo genere, che s'inizia nella vita intrauterina, si ha in quell'anomalia di sviluppo abbastanza frequente ad osservarsi, conosciuta dai patologi col nome di *Criptorchidismo*, da *criptos* nascosto ed *orchis* testicolo, e che significa perciò impedimento alla discesa dei testicoli nello scroto. Voi saprete che al terminare dell'ottavo, o nel decorso del nono mese della vita fetale, i testicoli scendono ordinariamente nello scroto. Avviene talvolta che uno od ambedue questi organi rimangono nella cavità addominale, o si arrestano in un punto dei canali che avrebbero dovuto percorrere per discendere nello scroto. Il testicolo arrestato nella sua discesa raggiunge alcune volte la sua grandezza normale ed il suo sviluppo regolare, e diventa così atto alla funzione

generativa; e questo occorre sopratutto quando il testicolo si è arrestato nella cavità addominale. Ma nel maggior numero dei casi il testicolo non disceso subisce un arresto di sviluppo, non acquista perciò la sua normale grandezza, e sebbene i canaletti seminiferi si trovino sviluppati in modo regolare, gli spermatozoi vi mancano completamente. L'impedita discesa dunque del testicolo nello scroto si può rendere causa del suo arresto di sviluppo e quindi della riduzione del suo volume, che dobbiamo riferire ad un difetto di attività formativa, quando il testicolo si trova rattenuto nella cavità addominale; mentre quando si trova arrestato nel canale inguinale, lo arresto di sviluppo può essere anche determinato o favorito dalla continua pressione, dalle irritazioni locali, e dalle molteplici influenze meccaniche alle quali non può non trovarsi soggetto. Un altro fatto consimile lo abbiamo nello arresto di sviluppo dell'utero e delle ovaia, che si accompagna al difetto della ovulazione, e alla persistenza delle apparenze infantili dell'organismo.

Anche il cuore ed il sistema vascolare possono subire un precoce arresto di sviluppo, massime nell'organismo della donna, e questo arresto di sviluppo del sistema vascolare segnatamente, viene dai patologi considerato siccome la causa materiale, organica di quella distrofia costituzionale conosciuta sotto il nome di *clorosi*. Nelle clorotiche infatti, siccome ha dimostrato il Virchow con numerose osservazioni pubblicate in un pregevole suo lavoro (*Ueber die Chlorose und die dämit zusammenhängenden Anomalien in Gefässapparate*, etc., Berlin, 1872) si rinviene

quasi costantemente *un' abnorme diminuzione del calibro dell'aorta, e delle sue principali diramazioni.* — In tutti questi casi, come vi ho detto, non si tratta di vere atrofie nello stretto significato della parola, ma di semplici ipoplasie; ed infatti la riduzione di volume degli organi, che abbiamo detto verificarsi negli anzidetti casi, non è da altro determinata che da un arresto di formazione degli elementi anatomici, ad un grado inferiore a quello che avrebbero dovuto raggiungere, se gli organi avessero potuto conseguire, come avviene ordinariamente, il loro completo sviluppo fisiologico.

Il difetto dell'attività istogenetica, ossia dell'energia formativa, può essere pure la conseguenza della diminuzione o dell'abolizione di quella eccitabilità fisiologica di cui sono naturalmente provveduti i tessuti della economia. Si dànno infatti delle atrofie dei cordoni nervosi e di altri tessuti del corpo, dipendenti dalla manchevole eccitazione diretta degli stessi nervi o dall'abolizione della influenza nervosa, e segnatamente dell'influenza trofica. Il nervo ottico, per esempio, si atrofizza insieme alla retina allorchè questa cessa dall'essere stimolata dalla luce, per una qualsivoglia alterazione del bulbo oculare. Si noti pure che non solo rimangono atrofizzati i cordoni nervosi e le estremità periferiche o terminali dei nervi quando cessano dall'essere convenientemente stimolati, ma subiscono lo stesso processo di atrofia anche i gangli, allorchè la stimolazione restò durevolmente sospesa. Negli amputati per es. si trovano atrofizzate nella corrispondente metà del midollo spinale, non solo le fibre nervose, ma le stesse cellule ganglionari. Anche

quando si mantengono intatte completamente la struttura e la continuità dei nervi, che si distribuiscono in una data parte del corpo, l'atrofia di questa può effettuarsi quante volte i nervi che dispiegano su di essa la loro influenza, cessino dall'essere stimolati. Come esempio di questo fatto posso citarvi l'atrofia che subiscono i testicoli, quando per lunghi anni l'individuo rimase in uno stato di continenza assoluta, cosa che si verifica a preferenza allorchè l'individuo trovasi ad un periodo inoltrato della vita, e sopratutto quando l'astinenza fu preceduta da uno smodato esercizio degli organi genitali. Anche i muscoli allorchè sono poco esercitati, o rimangono per un tempo più o meno lungo in un completo stato d'inazione, subiscono una più o meno pronunziata atrofia. Nell'infanzia, per es., le flogosi delle articolazioni, e la carie dell'estremità delle ossa, che immobilizzano gli arti, inducono pure un arresto di sviluppo nei muscoli corrispondenti, e che trovansi come il rimanente del corpo, in via di accrescimento. Anche nell'adulto i muscoli soggiacciono ad una più o meno rilevante atrofia, allorchè le parti vengono forzatamente condannate ad un prolungato riposo, ciò che potrete facilmente constatare in tutti quei casi in cui per rimediare ad alcune alterazioni degli arti prodotte da cause traumatiche, se ne richiede l'assoluta immobilità, che si ottiene, come sapete, la mercè di speciali apparecchi e di fasciature destinate a mantenere le parti lese in uno stato di completa inazione.

L'atrofia dei tessuti può non solo derivare dalla deficiente stimolazione dei nervi, ma può, siccome già vi ho detto, essere pure la conseguenza dell'*abolizione dell'influenza*

trofica degli stessi nervi. L'influenza dei nervi sulle condizioni di nutrizione del sistema muscolare è dimostrata abbastanza dall'atrofia che consegue nei muscoli, dopo la recisione dei nervi che si distribuiscono in essi, atrofia che può essere tanto pronunziata da non rimanere dei muscoli che delle semplici traccie. È pur vero che la stessa inattività della parte derivante dalla recisione dei nervi che in essa si distribuiscono, potrebbe già renderci conto dell'atrofia che ci viene presentata dalle masse muscolari della medesima; ma l'atrofia muscolare dipendente dal forzato riposo, dalla immobilità a cui vien condannata una parte, non è punto da paragonarsi, rapporto al grado ed alla rapidità con cui si produce, a quella che consegue alla recisione dei nervi; ed una prova convincente di questo fatto ci viene somministrata dal confronto dell'atrofia che ci presentano i muscoli degli arti paralizzati da lunghi anni, per alterazione dei centri nervosi, con le atrofie consecutive alle paralisi periferiche d'origine traumatica, dipendenti dalla recisione dei nervi, nel qual caso l'atrofia dei muscoli si palesa fin dalla prima settimana, e dopo un mese dall'avvenuta lesione, è già tanto considerevole, che il volume dei muscoli si vede alle volte ridotto persino della metà.

Una influenza analoga a quella dei nervi periferici sulla condizione trofica dei tessuti e segnatamente dei muscoli, viene esercitata dalle grosse cellule gangliari delle corna anteriori del midollo e dal così detto nucleo di Stilling, o nucleo rosso di Stilling, situato nella calotta, immediatamente al di dietro del talame ottico. Nella paralisi spinale infantile, nell'atrofia muscolare progressiva, nella paralisi

bulbare progressiva, si producono delle atrofie muscolari, non altrimenti che nella diretta sezione dei nervi periferici, con la differenza che non si stabiliscono con quella stessa rapidità con cui si manifestano in quest'ultimo caso. L'idea poi che l'atrofia muscolare che si riscontra nelle affezioni del sistema nervoso centrale, possa essere primitiva, e quindi secondaria l'alterazione dei centri nervosi, idea sostenuta energicamente dal Friedreich (1), viene contraddetta dal fatto, che nella paralisi spinale infantile, e nella paralisi bulbare acuta, la paralisi precede costantemente l'atrofia muscolare. Di più il Leyden ha potuto dimostrare che in tutte le malattie del midollo si manifestano le atrofie muscolari, tostochè restano alterati i gruppi delle cellule gangliari che si trovano nelle corna anteriori del midollo.

L'atrofia della cute e delle sue dipendenze si riscontra pure, come altrove vi dissi (pag. 50), nelle affezioni del sistema nervoso. Vi ricorderò specialmente quello stato della cute delle dita delle mani e dei piedi, che gl'inglesi designano col nome di *glossy skin* e di *glossy fingers*, appunto perchè la pelle si mostra assottigliata, liscia e splendente. Il Mitchell riferisce di aver pure osservato la scomparsa dei peli negli arti paralizzati.

In molte malattie del sistema nervoso anche le ossa si atrofizzano e perdono nel loro peso: nella paralisi spinale dei fanciulli lo arresto di sviluppo delle ossa costituisce uno dei fenomeni più importanti della malattia. Le ossa delle

---

(1) V. Ziemssen, *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*. Bd. XII-2.

estremità rimangono corte e sottili; il bacino si sposta, la colonna vertebrale si curva e le articolazioni delle ossa atrofizzate acquistano una straordinaria mobilità, ciò che spiega le facili lussazioni delle medesime. Fra codeste atrofie neurotiche, non voglio mancare dal rammentarvi quella singolarissima forma morbosa conosciuta sotto il nome di *Emiatrofia circoscritta totale*, in cui si veggono atrofizzati tutti i tessuti di una metà del corpo, sebbene possa accadere, come ne afferma il Benedikt, di vedere l'atrofia limitata ad una metà della faccia, e ad una soltanto dell'estremità del medesimo lato.

Le atrofie per manchevole attività istogenetica possono pure derivare da alterazioni parenchimatose dei tessuti indotte da agenti di natura chimica. Tutto quello infatti che può cambiare la sostanza e la struttura degli elementi cellulari, per modo da rendere incapaci gli stessi elementi a regolare il loro ricambio materiale e la loro attività formativa nelle debite condizioni, deve per necessità condurre all'atrofia dei tessuti. Quale esempio di una vera atrofia chimica vi riporterò il caso dell'atrofia della glandula tiroidea, che consegue all'uso interno ed esterno dei preparati di jodio, essendo appunto lo jodio una di quelle sostanze che toglie alle cellule glandolari la facoltà di crescere e proliferare. In quelle altre atrofie chimiche o per meglio dire da causa chimica, che si producono nell'avvelenamento lento coi preparati di piombo, di mercurio, col fosforo, con la canfora, con l'acido arsenioso ecc., non possiamo affermare con sicurezza se codeste sostanze inducano un immediato rallentamento nell'assimilazione delle cellule dei tessuti, ovvero

operino determinando ad un tratto, ossia primitivamente, un abbassamento dell'influenza nervosa trofica, che in ogni caso si associerebbe sempre al rallentamento dell'assimilazione nutritiva. Nella cachessia saturnina la progressiva atrofia dei muscoli estensori dell'estremità, spesso collegata alla degenerazione grassa degli stessi muscoli, si ritiene da molti quale conseguenza di un'alterazione delle corna anteriori della porzione cervicale del midollo spinale, e perciò quale una vera e propria trofonevrosi. — Fin qui della deficiente attività istogenetica quale causa immediata dell'atrofia dei tessuti.

Una seconda origine dell'atrofia dei tessuti è, siccome vi ho detto, la *insufficienza del materiale di nutrizione*. Codesto materiale di nutrizione può venir meno nei tessuti in due differenti maniere: può difettare perchè esso manca o non trovasi in quantità sufficiente nel sangue, ovvero perchè non viene arrecato ai tessuti nelle debite proporzioni, per essere in essi diminuito l'afflusso sanguigno. Gli elementi cellulari che sono forniti di una normale attività istogenetica proliferano e raggiungono il loro volume fisiologico, soltanto allorchè si trovano nel sangue le sostanze appropriate e sufficienti a mantenere negli elementi medesimi il completo e regolare ricambio della materia. Per es. se difetta l'introduzione del grasso nell'organismo, o quella di sostanze capaci di fornirlo con le loro trasformazioni, il tessuto adiposo andrà mano mano scemando fino a scomparire del tutto. Sembra pure provato che la rachitide sia nella massima parte dei casi cagionata dalla mancanza dei sali calcarei nel nutrimento, e quindi dal loro difetto nel sangue.

Il Roloff racconta di aver veduto alcuni agnelli divenire zoppi, per essere stati allattati da madri alle quali era stata fornita un'alimentazione povera di sali calcarei. Alla insufficiente proporzione dei sali calcarei nel sangue si crede da molti di poter riferire pure lo sviluppo della osteomalacia che si riscontra talvolta durante la gravidanza tanto nelle donne, quanto nelle femmine di taluni animali (1), partendo dal concetto, d'altronde ammissibile, che durante la gestazione non pervenga allo scheletro delle madri la dovuta quantità di sali calcarei, essendo una gran parte di questi adoperata nella formazione dello scheletro dell'embrione. Vi dirò altrove cosa si debba pensare di codesta ipotesi e quale ne sia il suo valore. — È dimostrato abbastanza che la mancanza o la diminuzione del ferro nel sangue, determina un abbassamento nella cifra della emoglobina contenuta nei corpuscoli rossi: anche questo è in ultima analisi un processo di atrofia a carico degli elementi morfologici dello stesso sangue. — In alcune gravi malattie interne, come per es., nel tifo e negli esantemi acuti, o in seguito di affezioni discrasiche, come la sifilide, o di generali disturbi di nutrizione, ha luogo la caduta dei capelli, il così detto *defluvium capillorum* dei dermatologi, dipendente da alterazioni nel processo di nutrizione degli stessi capelli, e sopratutto dal deficiente afflusso nei bulbi del materiale appropriato al loro incremento. Questo fatto è stato pur comprovato da sperimenti; il Magendie, per esempio, nutrì

---

(1) Vedi la Parte IIª, Etiologia, pag. 77.

un cane esclusivamente di formaggio, e dopo un certo tempo, sebbene l'animale continuasse ad essere perfettamente sano, constatò che avea perduto completamente il suo pelo; la qual cosa fu spiegata dallo stesso Magendie coll'ammettere che con quell'esclusivo alimento non furono forniti al sangue gli elementi necessarii per la formazione dei peli.

Nella manchevole nutrizione generale dell'organismo sia per difetto di nutrimento, sia per malattie dell'apparato digestivo, che rendono imperfetta la chimificazione e si oppongono all'assorbimento dei materiali nutritivi, si determina un'atrofia generale, un'atrofia diffusa e manifesta nella maggior parte dei tessuti del corpo. Ho detto manifesta nella maggior parte dei tessuti del corpo, dappoichè è necessario sapere che non tutti i tessuti presentano in codesto caso lo stesso grado di atrofia, essendovene di quelli nei quali poco o nulla appariscono gli effetti della difettosa nutrizione dell'organismo; ed infatti il cervello, il midollo spinale, il cuore e le ossa, nei casi di denutrizione generale del corpo si mostrano quasi per nulla atrofizzati, mentre il grasso perde in peso il 91 ed il 93 % e i muscoli volontari il 42.

La *diminuzione dell'afflusso del sangue* nelle parti si rende egualmente cagione dell'atrofia dei tessuti, in quanto che scema in essi la copia dei materiali che debbono provvedere alla loro nutrizione. Di codesto fatto abbiamo numerosi esempii nella massima parte degli organi e dei tessuti del corpo. Un esempio di atrofia fisiologica derivante dall'abolito afflusso sanguigno ci viene fornito dalla caduta dei denti così detti da latte, che come sapete, incomincia al principio della 2ª infanzia, e si crede generalmente dovuta alla obli-

terazione dei vasellini arteriosi che provvedono alla nutrizione de' singoli denti. Havvi peraltro il Tomes che opinerebbe invece, fosse la conseguenza di un riassorbimento fisiologico della radice degli stessi denti da latte, prodotto dall'azione di quelle cellule polinucleate che si sono rinvenute nelle lacune di riassorbimento delle stesse radici. — Nell'uomo adulto alle volte si rinviene uno dei reni che pel suo volume non supera quello di un fanciullo, e come causa di codesta atrofia non si trova altra ragione che la sclerosi della corrispondente arteria renale. La sclerosi poi delle piccole diramazioni dell'arteria renale conduce a quella forma di atrofia del rene che per le sue apparenze esteriori viene distinta coll'epiteto di *glabra*. — La degenerazione ateromatosa delle arterie coronarie ci rende conto dell'atrofia del cuore, che in codesto caso si manifesta ordinariamente coi caratteri della così detta atrofia bruna. — L'atrofia dei tessuti che consegue talvolta al processo d'infiammazione tiene alla compressione ed alla atresia che subiscono i vasellini sanguigni per la retrazione del tessuto connettivale. Per questa medesima causa si producono non di rado delle trombosi. — A questi esempi di atrofia la cui ragione si trova nel diminuito afflusso degli umori nutritivi, per compressione dei vasi o restringimento del loro lume, aggiungerò quello dell'arresto di sviluppo di un arto, che può avvenire nella vita intrauterina, quando le arterie che si diramano in esso si trovano disposte in una maniera difettosa, e tale da non permettere il libero afflusso del sangue nelle parti in cui dovrebbe distribuirsi. Vi riporterò pure il caso del così detto fegato cordato, prodotto dal soverchio stringimento dei

fianchi, il piede delle donne cinesi, ed infine l'assottigliamento della cute, e l'atrofia dei muscoli e delle stesse ossa, che si determinano per la pressione dei tumori, e per l'azione degli aneurismi segnatamente. Un esempio sperimentale infine di atrofia dei tessuti, da impedito afflusso del sangue, ci è stato fornito dal Litten e dal Buchwald (Virchow's, *Archiv*. Bd. 66) i quali trovarono che legando la vena renale ad un animale si dà luogo in sulle prime a congestione, emorragie, edema e quindi a rigonfiamento dell'organo, ed in seguito alla degenerazione grassa e allo sfaldamento degli epitelii renali, conseguenze tutte della manchevole nutrizione. L'edema e gli stravasi vengono in appresso riassorbiti, gli epitelii distaccati, in parte si fluidificano ed in parte sono espulsi per le urine, insieme ai coaguli sanguigni, e siccome non si effettua la rigenerazione degli epitelii, ne consegue il collasso, l'avvizzimento dei canalini uriniferi, ed infine la riduzione di volume, ossia l'atrofia dell'intero rene.

LEZIONE QUINTA

DELLE ATROFIE (continuazione e fine).

Atrofie derivanti dall'accresciuta energia dei processi di riduzione. — Atrofie determinate dalla diminuita capacità dello spazio naturalmente assegnato agli organi ed ai tessuti del corpo. — *(Atrofie da pressione — atrofie da deficiente estensibilità dei tessuti).* — Atrofie da processi patologici più o meno complicati. — Atrofie da cause chimiche. — Caratteri macroscopici e microscopici dei tessuti atrofizzati. — In quali casi i processi atrofici possono tornare vantaggiosi alla salute dell' individuo. — Conseguenze dannose delle atrofie, tanto a carico delle singole parti, quanto dell'intero organismo.

Un'altra origine di atrofia dei tessuti è riposta nell'*aumento del consumo del materiale organico*, vale a dire nell'*accresciuta energia dei processi di riduzione dell'economia*. — Il consumo della materia nel nostro organismo non è costantemente proporzionato alla riparazione nutritiva e all'attività prolifica dei tessuti. Nella vita intrauterina come in tutto il periodo di accrescimento del corpo, il consumo è relativamente minimo in rapporto agli acquisti materiali dell'organismo. E che nella vita intrauterina le sostanze albuminoidi destinate alla fabbrica dei

tessuti, soggiacciano in minimissima parte alle metamorfosi regressive, resta provato dagl'insignificanti infarti urici che veggonsi otturare i canalicoli retti dei reni nei neonati, e che costituiti da urati ammoniacali amorfi, da cellule epiteliali e da qualche cristallo di acido urico scompaiono poco dopo la nascita, quando i reni cominciano a funzionare. Codesti infarti urici che insieme al meconio (così chiamasi il prodotto della escrezione intestinale del feto), ed insieme allo smegma cutaneo , che è quell' intonaco grasso di cui si vede ricoperta la superficie del corpo di molti neonati, ci rappresentano tutto ciò che di materiale riduttivo si produce nell' organismo entro il periodo della sua vita nell'interno dell'utero. In codesto periodo, siccome in quello dell'accrescimento, una piccola parte soltanto degli albuminati e delle sostanze idrocarbonate, che sono intromesse nell'organismo, soggiacciono ad una definitiva riduzione, essendo la maggior parte di siffatte sostanze utilizzate nella formazione dei tessuti. Non è facile d'altronde lo spiegare come una così ragguardevole proporzione di materiale nutritivo possa sfuggire alla combustione; come tanti albuminati e tanti idrocarburi invece di trasformarsi in urèa, in acido carbonico e in acqua, possano essere quasi in totalità assimilati, e così adoperati nello accrescimento dei diversi tessuti della economia. D'altronde, quantunque inesplicabile, è questo un fatto di cui non possiamo non tener conto, dimostrandoci esso la possibile indipendenza del processo di assimilazione, da quello di riduzione. Ed è precisamente cosiffatta indipendenza dell'uno e dell'altro processo, e che perdura anche nell'organismo adulto, ad onta

che in questo si trovi in certo modo equilibrato il ricambio della materia, che ci rende ragione, tanto delle atrofie circoscritte e determinate dall'accresciuta attività locale del processo di riduzione, quanto dell'atrofia, del dimagramento generale del corpo, dipendente dall'aumentato consumo del materiale dei tessuti dell' intero organismo. Le atrofie che si producono per l'aumento del processo di riduzione circoscritto ad un tessuto, ad un organo, si riscontrano anzitutto nelle glandole, nelle quali la facoltà di rigenerazione degli elementi cellulari viene facilmente esaurita dallo esagerato lavorìo funzionale. I testicoli, per esempio, atrofizzano, tanto per l'esaurimento generativo, determinato dall'abuso della copula, quanto per una durevole spermatorrea. Così pure un eccessivo esercizio dei muscoli può essere per se stesso sufficiente cagione della loro atrofia. La copiosa e continua desquamazione delle cellule epiteliali della cute e delle mucose, che ha luogo in alcuni processi morbosi, può condurre ad una durevole e più o meno pronunziata atrofia del tessuto epiteliale, quando in forza dell'esagerato consumo la matrice di codesto tessuto rimanga distrutta o degenerata.

È di somma importanza la conoscenza del modo onde si effettua la rarefazione, ossia il riassorbimento fisiologico del tessuto osseo, rendendoci conto del come si dia luogo in esso alla produzione dell'atrofia. Il Kölliker ha dimostrato, che per mezzo delle cellule giganti, da esso chiamate *osteoclasti*, la sostanza ossea viene continuamente riassorbita, mentre dai vasi del periostio viene contemporaneamente fornito il materiale per la formazione di nuova sostanza ossea,

che si soprappone a quella di già esistente. Nelle ossa, come nei denti, la parte in cui si effettua un riassorbimento patologico, è costantemente indicata da una superficie che presenta delle infossature, conosciute sotto il nome di *lacune di Howschip*, in ciascuna delle quali si trovano annidate una, due ed anche più delle anzidette cellule giganti. In questo riassorbimento del tessuto osseo non ha luogo una semplice dissoluzione dei sali calcarei, poichè ambedue le sostanze fondamentali dell'osso, cioè l'organica e l'inorganica, restano riassorbite contemporaneamente. Il Rustitzki ha creduto spiegare codesto fatto riportandolo alla reazione acida, che secondo esso, possederebbero le cellule giganti; ma poichè sappiamo che gli stessi acidi minerali, l'idroclorico, per esempio, purchè non siano concentrati, ma ad un certo grado di diluzione, se attaccano la sostanza inorganica delle ossa ne risparmiano l'organica quasi completamente, bisognerebbe ammettere che l'acidità delle anzidette cellule giganti fosse pronunziatissima, per poterci spiegare la simultanea scomparsa di ambedue le sostanze. Ora il Rustitzki non fa parola del grado di acidità posseduto dalle cellule giganti; ma che si tratti realmente di una potente azione chimica che eserciterebbero in questo caso le cellule giganti, resterebbe abbastanza dimostrato dalle osservazioni dell'Aufrecht (Centralblatt, 1877, N. 26), il quale avendo tenute conficcate, per lo spazio di due o tre settimane, delle punte di avorio in una pseudoartrosi, allo scopo di agevolarne la guarigione, trovò che alcune parti di quelle punte erano divenute scabre, ed esaminata la sostanza che le ricuopriva, la rinvenne per la massima parte costituita da cellule gigantesche.

L'atrofia generale dei tessuti per l'aumento del consumo della materia, si riscontra nella febbre e nelle malattie croniche, nelle quali l'aumento della riduzione dei tessuti ha luogo ad onta della non interrotta intromissione delle sostanze nutritive nell'organismo.

Un'ultima serie di atrofie rispetto alla loro maniera di originarsi, è quella che comprende le *atrofie derivanti dalla diminuita capacità di quello spazio che naturalmente debbono occupare le diverse parti del nostro corpo.*

Siccome la disposizione e la conformazione tipica delle parti è necessariamente il risultato della lotta che le forze di accrescimento debbono combattere contro gli ostacoli che si oppongono all'accrescimento medesimo, ne deriva che le alterazioni trofiche che si stabiliscono per l'insufficienza dello spazio, possono prodursi in due differenti maniere: alcune volte sono ostacoli meccanici nuovi che si oppongono allo sviluppo ed all'accrescimento di una data parte del corpo, di un organo, per esempio; altre volte la diminuzione dello spazio si determina inevitabilmente, quando viene in qualsiasi modo abolita nei tessuti, che per loro natura sono elastici e contrattili, la facoltà di potersi distendere e dilatare liberamente. Nel primo caso si producono quelle *atrofie* che diconsi *da pressione*, nel secondo quelle *atrofie* che formansi *per difetto di estensibilità dei tessuti.*

Le atrofie *da pressione* si stabiliscono anzitutto allorchè più o meno valide azioni meccaniche, di origine esterna, si oppongono allo sviluppo ed all'accrescimento delle parti. E qui debbo prevenirvi che sentirete nuovamente citati

alcuni di quegli esempi che già vi ho addotto, quando vi ho tenuto parola delle atrofie dipendenti da diminuito afflusso dei materiali di nutrizione nelle parti, e la ragione ne è abbastanza evidente; infatti, se la condizione genetica delle atrofie da pressione sta precisamente nella prolungata e durevole azione della pressione medesima, la ragione efficiente ossia il meccanismo fisio-patologico di codeste atrofie, in ultima analisi, non consiste in altro che nel diminuito afflusso del sangue e degli umori nutritizi nelle parti sottoposte alla pressione. Fra codeste atrofie da pressione vi ricorderò dunque il così detto piede cinese, che viene per l'appunto prodotto col tenere forzatamente piegate, per mezzo di fasciature strettissime, e fin dalla più tenera età, le quattro piccole dita del piede verso la pianta. Anche le deformazioni del cranio, che alcuni popoli barbari ottengono per mezzo di fasciature compressive, possono annoverarsi tra le atrofie da pressione. Un altro esempio ci viene fornito dai solchi che si formano nelle dita delle mani in corrispondenza degli anelli, allorchè sono portati costantemente, e quando l'individuo ingrassando, il diametro degli anelli non è più proporzionato all'accresciuto volume delle dita. Nei tessuti poi di debole resistenza, si possono produrre delle atrofie da pressione, anche quando questa non si esercita sulle parti in una maniera durevole, ma soltanto ripetutamente e per un certo periodo di tempo: è a questo modo che si forma, come già vi ho detto, il fegato cordato nelle donne che hanno la riprovevole abitudine di stringersi fortemente nei fianchi; come pure i solchi che alcuni individui presentano al di sotto delle ginocchia al posto dei le-

gacci. — Una permanente pressione della cute in certe località corrispondenti a delle prominenze ossee, ne determina facilmente l'atrofia, d'onde l'assottigliamento e quindi l'ulcerazione della medesima: questa infatti è l'origine più frequente, come già sapete, delle così dette piaghe da decubito, che si osservano nei malati cronici, e che giacciono da lungo tempo. — Durante il periodo di sviluppo e di accrescimento del corpo, se le articolazioni sono lungamente mantenute in posizioni viziose, le parti di esse che, in forza della posizione, subiscono una pressione maggiore, svilupperanno meno di quelle sulle quali la pressione sarà stata minore: è a questo modo che si stabiliscono durante il periodo della vita uterina, quelle deformità dell'articolazione del piede, conosciute sotto il nome generico di *piede torto* (pied bot dei francesi), e distinte coi nomi di *pes equinus*, *talus*, *varus* e *valgus*, a seconda della diversa posizione viziosa presentata dal piede. — Anche le deviazioni della colonna vertebrale nei fanciulli riconoscono per loro cagione le posizioni viziose in cui può essere stato mantenuto il loro tronco, sia nel caso di malattie prolungate, sia pure per averli fatti giacere in letti soverchiamente soffici. — Ma le atrofie da pressione non sono determinate soltanto da cagioni esteriori o da spostamenti di superficie poste a reciproco contatto, possono esserlo ancora da un prolungato ed anormale contatto delle parti, congiunto ad un continuo ed anormale soffregamento delle medesime, dalla così detta *usura*, o meglio *logoramento* dei tessuti. Gli esempi più notevoli di codesto fatto ci vengono forniti dal sistema osseo. Allorquando le ossa si trovano immediatamente a contatto di neoplasmi, e sopratutto

cancerosi, o di aneurismi, il progressivo aumento di volume che questi subiscono, ed in particolare le incessanti pulsazioni del sacco aneurismatico, o dei vasi arteriosi del neoplasma, unite alla pressione che esercitano continuamente sulla superficie delle ossa, producono una lenta e graduale erosione della sostanza delle medesime, che non di rado termina con la loro distruzione completa. Si crede potersi render conto di codesto fatto, ammettendo che mentre il riassorbimento della sostanza ossea, ossia il normale processo disassimilativo continua ad effettuarsi senza difficoltà, l'apposizione del materiale di riparazione venga ostacolato dalla riduzione dello spazio, vale a dire dall'impossibilità di accrescimento delle parti sottoposte alla pressione, accrescimento che, a mio avviso, devesi senza meno ritenere impedito in sulle prime dallo schiacciamento e dalla obliterazione dei vasi del periostio, al quale è, come ben sapete, affidata in gran parte la rigenerazione della sostanza ossea, ed in seguito dalla pressione e dall'attrito sulla sostanza midollare delle ossa stesse. D'altra parte non mancano osservazioni recentemente istituite, che porterebbero a credere, che il processo di atrofia, in codesto caso, dovesse considerarsi piuttosto siccome l'effetto della esuberante e rigogliosa produzione degli osteoclasti, i quali, come altrove ho accennato, sarebbero, a quanto sembra, i fattori del riassorbimento della sostanza ossea, e che proliferando in modo straordinario, per lo stimolo indotto dalla pressione sul periostio e quindi sulla sostanza midollare messa allo scoperto, si renderebbero causa del logoramento e della distruzione dell'osso. L'osservazione ha infatti dimostrato la

presenza di una rilevante quantità di codesti osteoclasti nelle così dette lacune di Howschip, che sono, come vi dissi, le sinuosità dei margini delle ossa corrose.

I tessuti molli non potendo opporre che una debole resistenza alle influenze meccaniche, vanno facilmente soggetti alle atrofie da pressione. Nei casi di otturamento dei condotti escretori delle glandole, il ristagno dell'umore, che naturalmente continua ad essere segregato, determinando una pressione sempre crescente e sul tessuto glandolare e sui suoi vasi, diviene causa di un'atrofia più o meno rilevante dell'organo secernente. Nell'idronefrosi, l'atrofia del rene può giungere ad un grado tale, da non rimanere della sostanza renale che un semplice strato, una specie di guscio più o meno sottile. Non pochi casi di quelle mostruosità che sono il risultato di un arresto di sviluppo di certi organi del corpo, corrispondono, per la loro maniera di originarsi, alle atrofie da pressione. Nell'idrocefalo congenito, per es., allorchè la raccolta del liquido è molto copiosa, e si forma nel primo tempo dello sviluppo del cervello, la formazione della sostanza nervosa nelle vescicole cerebrali rimane notevolmente impedita, e nel cranio disteso non si trova altro che una vescica ripiena di liquido, e formata da un sottilissimo strato di sostanza nervosa. — In seguito alla prematura ossificazione e saldatura delle suture, che è senza meno la conseguenza di una alterazione nutritiva delle ossa stesse, non solo si arresta lo sviluppo delle ossa del cranio, ma quello ancora dello stesso cervello, appunto per l'ostacolo che il suo sviluppo incontra nella scatola ossea, non più capace di seguire, con l'aumento graduale dello spazio, lo

aumento progressivo dello stesso organo cerebrale, a motivo della prematura ossificazione delle suture craniali. Nel cretinismo e nell'idiotismo congenito, come nello splendido e raro esemplare che posso mostrarvi (Figg. 2ª e 3ª), lo arresto di sviluppo, l'aplasia del cervello, che in consimili casi suole raggiungere il massimo grado, può essere pure spiegato per ostacoli incontrati da esso nei primordii della sua formazione, la qual cosa sarebbe, specialmente in questo nostro caso, dimostrata dall'incompleto ed imperfetto sviluppo delle singole parti dello stesso cervello (1).
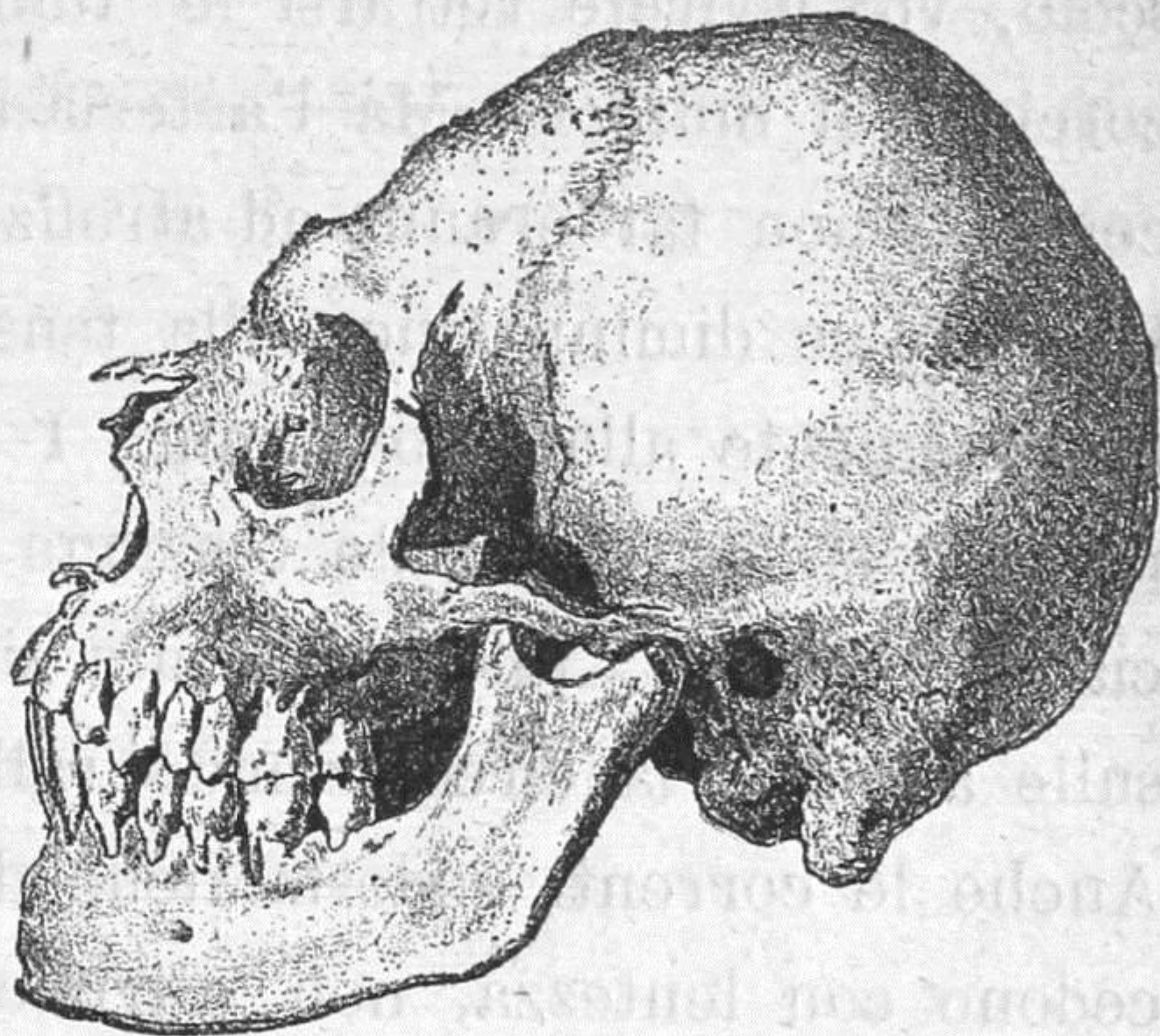
Fig. 2ª. — Cranio di un idiota microcefalo ventenne.
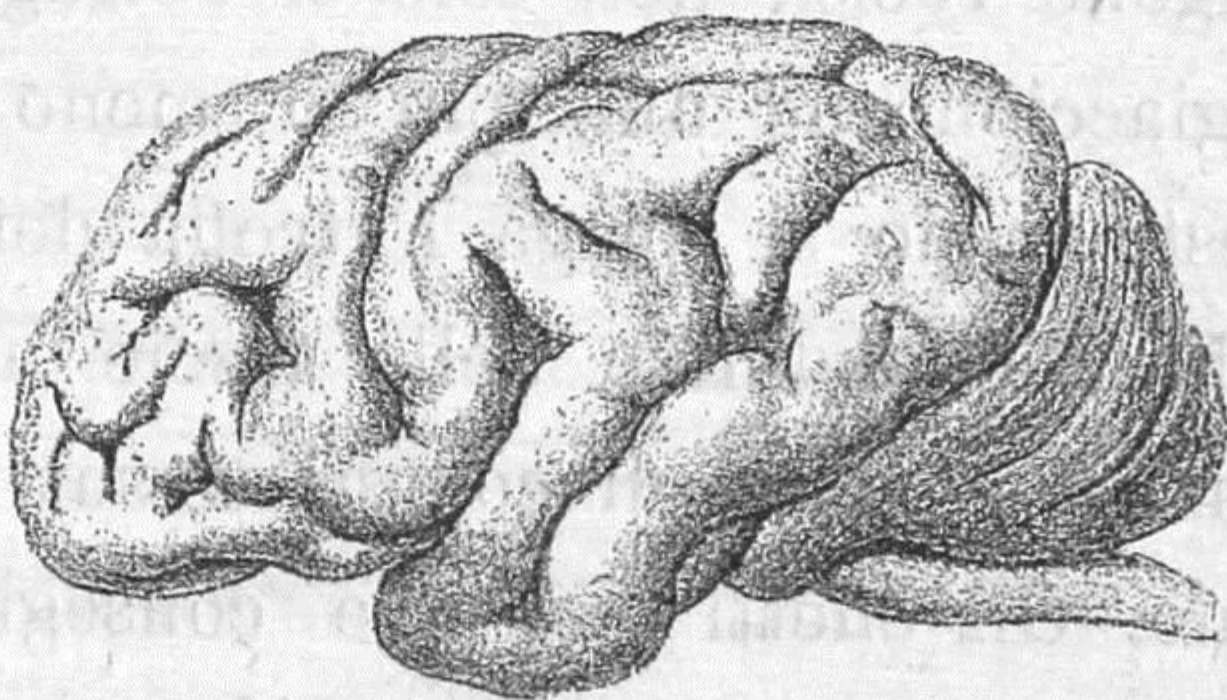
Fig. 3ª. — Cervello del medesimo.

Le atrofie che si producono per *difetto di estensibilità dei tessuti,* debbono necessariamente riscontrarsi in tutti i tessuti elastici e contrattili, ogni qual volta la loro con-

(1) Vedi la mia memoria — Cranio e Cervello di un idiota microcefalo ventenne — Pubblicata nella *Rivista clinica di Bologna,* febbraio 1873.

trattilità e la loro estensibilità rimangono definitivamente abolite. Se recidete trasversalmente un'arteria, od un muscolo, voi vedrete retrarsi le tuniche dell'arteria, e raccorciarsi il muscolo. Ma l'arteria retratta ed il muscolo raccorciato non tarderanno ad atrofizzarsi, essendo provato che la semplice diminuzione della tensione dei tessuti, conduce gradatamente alla loro atrofia. I tessuti infatti che hanno perduto la loro naturale tensione appariscono come schiacciati, compressi; le loro cellule si trovano accasciate le une sulle altre, e la circolazione si rallenta in essi notevolmente. Anche le correnti endosmotiche dei succhi nutritivi vi procedono con lentezza, non altrimenti che nei tessuti spessi e compatti. I tessuti elastici e contrattili pertanto, allorchè vengono recisi, non solo si retraggono, si raccorciano, ma soggiacciono ad una più o meno pronunziata atrofia. In questo modo si spiega l'atrofia dei vasi sanguigni, dei muscoli, dei tendini e delle fascie aponeurotiche, che si riscontra a carico di codesti tessuti nei monconi di amputazione. Gli effetti poi che conseguono alla retrazione dei tessuti che debbono trovarsi naturalmente in uno stato di tensione costante, non solo si producono a carico dei tessuti retratti, ma si fanno ancora sentire a carico di quei tessuti, di quelle parti del corpo sulle quali si impiantano e si attaccano i tessuti forniti di elasticità e di contrattilità. È così che vediamo arrestarsi l'accrescimento in lunghezza di un osso, se viene a mancare ad esso quella specie di stiramento, di trazione impercettibile che i muscoli, per mezzo delle loro ripetute contrazioni, esercitano sui punti in cui s'inseriscono all'osso : in codesto caso il difetto di accresci-

mento si rileva specialmente a carico della sostanza compatta dell'osso. — L'accrescimento in lunghezza dell'intero corpo, dura fisiologicamente fino al 22° anno all'incirca, fino all'epoca, cioè, in cui rimane esaurita la produzione della sostanza ossea per parte delle cartilagini epifisarie. Ed ora, se per avventura, prima dell'epoca anzidetta, una cagione qualunque si oppone all'accrescimento delle ossa nel senso della loro lunghezza, si arresterà pure l'accrescimento dei muscoli, dei tendini, delle fascie, della cute, dei vasi e dei nervi per la ragione, che con l'arresto di sviluppo delle ossa verrà sicuramente a mancare negli altri tessuti, quel certo grado di tensione, che avrebbero dovuto avere, onde poter conseguire il loro sviluppo normale. — Un altro esempio di codesto genere di atrofie lo abbiamo nel considerevole assottigliamento che ci viene presentato dalle pareti di quel tratto di tubo enterico, che trovasi situato al di sotto di un ano preternaturale: le tuniche dell'intestino in codesto caso si atrofizzano, perchè cessano dall'essere distese e quindi stimolate dalle materie fecali, che nelle condizioni ordinarie percorrono il condotto intestinale in tutta la sua lunghezza.

Dopo avervi parlato di quelle specie di atrofie che si producono da singoli momenti causali, o, per meglio dire, la mercè di un semplice processo morboso, debbo richiamare la vostra attenzione sopra alcuni fatti di atrofia, nei quali il processo è sempre più o meno complicato. Uno di codesti fatti lo abbiamo in quell'atrofia che si produce a carico dei varii pezzi ossei delle articolazioni, in seguito alla loro lussazione. Anche in questo caso la principale ragione dell'a-

trofia consiste nella deficiente ed imperfetta nutrizione dei pezzi articolari, cagionata dallo stesso loro spostamento; ma, oltre a questa, abbiamo anche un'altra ragione dell'atrofia nella durevole immobilità in cui vengono a trovarsi le articolazioni lussate, sapendosi che la immobilità delle parti è già per se stessa capace di disordini nel processo di nutrizione. Parrebbe altresì dimostrato, come si afferma da parecchi osservatori, che nelle articolazioni irrigidite e mantenute in uno stato di completa immobilità, la sinovia diminuisce e si condensa, le cartilagini articolari si tumefanno dapprima e quindi vengono a poco a poco riassorbite, la capsula si retrae e le borse sinoviali si obliterano parzialmente; fatti tutti codesti, dei quali ignoriamo la ragione vera, ma che contribuiscono la loro parte nella formazione di un'anchilosi ossea e fibrosa a carico dell'articolazione lussata. — Un altro esempio di atrofia appartenente, d'altronde, alle involuzioni fisiologiche degli organi del nostro corpo, ed il cui processo è pure complicato abbastanza, ci viene fornito dall'utero nel periodo del puerperio. L'utero, due settimane dopo il parto, viene a perdere 350 grammi, sopra i 1000, che pesava al termine della gestazione, e nel termine di due mesi torna gradatamente ad avere il peso di 30 grammi all'incirca, che aveva nello stato di vacuità. Questa riduzione di volume che subisce l'utero dopo il parto costituisce il fatto della involuzione puerperale, nella quale abbiamo il tipo di un processo che ci rende egregiamente ragione della maniera di prodursi di molte atrofie patologiche. Codesto processo è, come vi ho detto, abbastanza complicato. L'utero si deve rimpiccolire, deve cioè ritornare su

se stesso, come qualunque altro tessuto elastico o contrattile, che non ha più in sè la ragione che lo manteneva disteso. Ora i muscoli fortemente distesi aumentano di volume, purchè, ben inteso, si conservi integra in essi l'attività nutritiva: ma dopo la cessazione della tensione, non solo diminuiscono di volume immediatamente, ma, come già sapete, si atrofizzano a poco a poco. Nell'utero gravido, allorchè si libera dal suo contenuto, e per conseguenza allorchè cessa di essere disteso, avviene altrettanto, ed incomincia così il processo d'involuzione. Un rilevante numero delle sue fibrocellule muscolari scomparisce, poichè non appena la tensione dell'utero diminuisce per l'espulsione del feto, restano colpite da atrofia grassa; per la stessa ragione le rimanenti cellule della lunghezza di 13-26 cent. di mm° che avevano al 5° mese di gestazione (Kölliker), tornano a misurare tre settimane circa dopo il parto, 7 cent. di mm°. Ma non solo le fibrocellule muscolari, anche i vasi sanguigni e i linfatici, e lo stesso tessuto connettivo e mucoso dell'utero, subiscono una notevole involuzione in seguito a metamorfosi regressive, le quali sono favorite pure dagli effetti che la riduzione di volume dell'utero determina a carico dei singoli elementi anatomici che fan parte della sua costituzione. È noto infatti che quando un organo si riduce notevolmente di volume diviene inevitabile lo spostamento e la compressione, tanto dei suoi vasi, quanto degli elementi cellulari che lo compongono, la qual cosa è già per se stessa bastevole a rendere difficile e stentata la nutrizione dell'organo. Nel nostro caso poi ha pur luogo la obliterazione di numerosi vasellini sanguigni, per lo strappamento delle loro

estremità terminali, e per la pressione esercitata sui medesimi dai fasci di fibro-cellule stipate e contratte. Ciò posto, vi dirò col Samuel, non potersi convenire nella ipotesi addotta dal Cohnheim, sulla maniera di prodursi della involuzione fisiologica dell' utero dopo il parto, e che egli vorrebbe derivasse da quello stato di anemia, alle volte pronunziatissimo, che si stabilisce nell'utero dopo il distacco della placenta, per l'emorragia più o meno grave che l'accompagna. Il Samuel pertanto non crede si possa ammettere che la involuzione fisiologica dell'utero sia subordinata a quello stato di anemia generale che pure consegue, in un grado più o meno rilevante, alla effettuazione del parto, nè tampoco che l'anemia locale ne sia la principale causa determinante, sembrandogli più consentaneo alla ragione di riferirla a quel complesso di momenti meccanici, che abbiamo detto determinarsi nel periodo della involuzione medesima, quando cioè l'utero si è vuotato del suo contenuto, tanto più che non si può a meno di ammettere che l'utero a motivo delle sue disposizioni anatomiche e della estensibilità delle sue fibre muscolari e dei suoi vasi sanguigni, sia l'organo che a preferenza di ogni altro, trovasi fisiologicamente disposto a subire notevoli cambiamenti nelle sue dimensioni e nel suo volume.

Non posso abbandonare questo argomento sulle cause delle atrofie senza tornare a tenervi brevemente parola delle atrofie da causa chimica, di quelle cioè che si veggono insorgere e in una maniera poco comprensibile, in seguito all'azione protratta di certe determinate sostanze, sia che queste vengano ingerite come rimedii, sia che abbiano pe-

netrato nell'organismo per ragione dell'esercizio di alcune arti, cui gl' individui erano dedicati, e nelle quali quelle sostanze o sono lavorate o adoperate nel lavoro. Il fatto che colpisce principalmente rispetto al modo di agire di cosiffatte sostanze, si è la limitazione dei processi atrofizzanti cui esse dànno luogo, ad alcune parti soltanto del corpo. Tra cosiffatte sostanze mi limiterò a ricordarvi lo iodio ed il piombo. L'uso continuato dello iodio, sia introdotto per la via dello stomaco, sia per quella della cute, atrofizza la glandola tiroidea, e codesta azione atrofizzante si rileva anzitutto quando la glandola era in precedenza ipertrofica. Nella cachessia saturnina un fenomeno frequente ed abbastanza singolare è, come vi dissi, l'atrofia dei muscoli estensori dell'avambraccio. Come avvenga poi che l'azione atrofizzante di codesti veleni si dispieghi a preferenza sopra una parte, sopra un organo soltanto del corpo, non è stato finora possibile interpretarlo in modo soddisfacente, ad onta che non pochi si siano fatti a studiare accuratamente questo argomento ed abbiano addotto delle ipotesi più o meno ingegnose per ispiegare il fenomeno in discorso. Rispetto all' atrofia saturnina, per esempio, in questi ultimi tempi, come già vi ho accennato, si è creduto poterla riferire ad una lesione del midollo cervicale, e precisamente ad un'alterazione delle cellule gangliari delle corna anteriori, in seguito alla quale resterebbero affetti da degenerazione e da atrofia, prima i nervi che vanno agli estensori e poscia questi muscoli stessi. Rispetto allo iodio e alla sua azione atrofizzante sulla glandola tiroidea, finora non si è addotta altra ipotesi, che

quella dell' azione elettiva dei rimedii, ipotesi per verità molto comoda per nascondere la nostra ignoranza sulla vera maniera di agire di certe sostanze nella economia; dappoichè coll'affermare che codeste sostanze dispiegano a preferenza la loro azione sopra alcuni organi, sopra alcuni tessuti soltanto del nostro corpo, e manifestano per conseguenza un'azione elettiva sopra queste parti medesime, noi non adduciamo alcuna spiegazione del fatto, non diamo alcuna ragione del come quelle sostanze riescano a concentrare la loro azione sopra una parte, piuttostochè sopra un'altra del nostro organismo. Ad ogni modo è un fatto indiscutibile che certi organi e certi tessuti hanno la proprietà di attrarre certe sostanze, di concentrarne per meglio dire l'azione nel loro seno, sostanze le quali, siccome si osserva in una maniera patentissima per la glandola tiroidea ipertrofica, pel così detto gozzo, hanno per risultato d'impedire agli elementi istologici di assimilare i materiali di nutrizione nelle dovute proporzioni, donde la ragione della loro atrofia.

I caratteri macroscopici degli organi e dei tessuti affetti da atrofia sono subordinati alla loro struttura anatomica e segnatamente alla diffusione del processo a tutti gli elementi del tessuto indistintamente o alla sua limitazione ad alcuni elementi soltanto. Nel primo caso la superficie dell'organo atrofizzato è liscia ed uniforme (*atrophia glabra*); nel secondo è irregolare, e quando le retrazioni del tessuto atrofizzato sono poco profonde alla superficie, ma molto spesse e numerose, l'organo assume un aspetto decisamente granulare. Nel fegato cirrotico è comunissima codesta forma

granulare dell'atrofia. Allorquando poi si atrofizzano certi organi o certi tessuti che sono inviluppati o ricoperti da membrane più o meno estensibili, queste, siccome non sogliono partecipare, per lo meno nella stessa proporzione, al processo di atrofia, onde sono colpite le parti sottostanti, si presentano increspate e rugose; è a questo modo che ci rendiamo ragione delle così dette grinze, delle rughe cioè che i vecchi mostrano sopratutto nella cute del loro volto, essendo appunto dovute all'atrofia del pannicolo adiposo e al rilasciamento del tessuto dermico soprastante. Nell'atrofia della milza troviamo per la stessa ragione corrugata più o meno la capsula fibrosa che la riveste.

Gli organi atrofizzati presentano naturalmente una riduzione più o meno pronunziata del loro volume, dovuta sopratutto alla diminuzione di numero e di volume degli elementi specifici che li costituiscono. La riduzione della massa va pure unita ad un certo grado di anemia, e alla diminuzione della quantità dei succhi interstiziali, donde la maggior consistenza ed aridità dei tessuti atrofizzati. Nel caso poi in cui la cagione dell'atrofia consiste in una iperemia primitiva da ristagno, o quando per la rigidità del tessuto indotta dalla stessa atrofia, i vasi sanguigni si dilatano secondariamente, allora soltanto gli organi atrofizzati si presentano ricchi di sangue. Ma prescindendo da queste due ultime circostanze, nelle quali i tessuti atrofici sono più o meno iperemici, negli organi atrofizzati meglio che nei normali, apparisce il colorito specifico del tessuto, che è più o meno grigio o brunastro, colorito che non di rado è rinforzato da un copioso deposito di materia pigmentaria,

nel qual caso l'atrofia viene specificata con l'epiteto di *bruna*, e della quale il cuore ed il fegato ci forniscono spesso degli esempii. Oltre alla minore quantità di sangue, ciò che contribuisce a far risaltare anche meglio il colorito proprio dei tessuti nel caso della loro atrofia, si è la scomparsa dei materiali grassi, essendo questi i primi ad essere riassorbiti: per la ragione stessa la scomparsa della mielina in quelle parti del sistema nervoso che la contengono, quelle parti cioè che sono costituite da sostanza bianca, la scomparsa della mielina fa assumere al tessuto una colorazione grigia, ed una trasparenza che per l'aspetto lo fanno assimilare alla stessa sostanza grigia nervosa ; e si è appunto codesto aspetto che acquistano le parti midollari, le parti bianche del sistema nervoso centrale affette da atrofia, che ha fatto designare il processo atrofizzante della sostanza bianca nervosa, col nome di *degenerazione grigia*.

Ed ora debbo dirvi che la diminuzione di volume degli organi atrofizzati non è sempre assoluta. Alcune volte in seguito all'atrofia degli elementi specifici dei tessuti, si osserva che il connettivo interstiziale accumula una notevole proporzione di grasso e si trasforma in tessuto adiposo. Questo fatto occorre sopratutto nei muscoli dopo la recisione sperimentale dei loro nervi. Ma una consimile *atrofia lipomatosa* dei muscoli (così chiamasi questa varietà di atrofia), si riscontra pure nell'uomo, come malattia speciale, e come una varietà dell'atrofia muscolare progressiva (Birch-Hirschfeld). L'aumento del tessuto adiposo interstiziale può essere così abbondante, che tutto il muscolo apparisce alle volte accresciuto pure di volume, mentre non

trattasi in realtà che di una pseudoipertrofia muscolare, nella quale l'osservazione microscopica dimostra con la massima evidenza la ragione del fatto, cioè la neoformazione adiposa interstiziale, e la concomitante atrofia delle fibre muscolari (V. Tav. I, Fig. 5ª). In altri casi poi occorre di osservare che le condizioni anatomiche di certi organi impediscono si renda manifesta qualunque diminuzione di volume, ad onta del processo di atrofia orditosi in seno al loro tessuto. I polmoni, p. es., anche quando rimane atrofizzato il loro parenchima, si veggono sempre riempire la cavità del torace, purchè non esistano altre alterazioni capaci di mutare i loro rapporti con le pareti della cavità stessa: si può anzi affermare che in codesto caso l'atrofia del tessuto, lungi dal produrre impicciolimento dell'organo, riesce ad esagerarne il volume: ed infatti producendosi con l'atrofia dei sepimenti alveolari, la confluenza di un gran numero di alveoli e quindi la rarefazione del tessuto polmonare, quante volte a codesta atrofia si aggiunga una notevole diminuzione dell'elasticità del polmone, dovrà necessariamente accadere, a motivo della prevalenza della forza inspirativa sulla espirativa, una graduale espansione dell'organo polmonare, e per conseguenza un aumento del suo volume, volume che non si ridurrà neppure dopo la morte dell'individuo, potendosi constatare anche sul cadavere all'apertura della cavità del torace, anch'essa dilatata in proporzione dell'accresciuto volume dei polmoni. Codesta alterazione dell' organo respiratorio costituisce quella forma di *enfisema,* che gli anatomo-patologi distinguono coll'epiteto di *sostanziale.* — Anche nell'atrofia degli organi cavi, come

sarebbero, per es., il cuore e l'utero, la cavità può alle volte restringersi ed altre volte dilatarsi, donde la distinzione dell'atrofia in consimili casi, in *concentrica* ed *eccentrica.*

Nelle ossa l'atrofia si produce a preferenza nella loro parte spugnosa, le parti periferiche compatte dell'osso non si atrofizzano punto, oppure in un debolissimo grado: le ossa lunghe negli adulti segnatamente, allorchè si atrofizzano, non subiscono alcun raccorciamento, ma soltanto una insensibile diminuzione del loro diametro, e mentre i singoli strati più interni dell'osso si atrofizzano, si dilatano in proporzione gli spazi midollari: nel tessuto osseo in codesto caso si scavano delle larghe lacune, che trovansi ripiene di sostanza midollare ricca di grasso, e si dà così luogo a quella forma di atrofia eccentrica, che gli anatomo-patologi sogliono indicare col nome di *osteoporosi.*

Rispetto ai caratteri istologici dei tessuti atrofizzati mi limiterò a dirvi che nell'atrofia semplice le cellule dei tessuti appaiono piccole, pallide e meno stipate che nei corrispondenti tessuti normali. Un fatto d'altronde che qui merita di essere segnalato è quello dell'*aumento nucleare,* descritto la prima volta dal Flemming. Quest'osservatore trovò nell'atrofia del tessuto adiposo sottocutaneo un accumulo di nuclei o di piccole cellule granulose nell'interno delle cellule grasse, dalle quali era in tutto od in parte scomparsa la sostanza adiposa. Un consimile aumento nucleare, codesto *rigoglio atrofico*, come alcuni lo chiamano, sembra non si limiti soltanto al tessuto adiposo: infatti si è pur riscontrata nei muscoli atrofizzati in seguito ad anchilosi

del ginocchio, una prodigiosa agglomerazione di codesti nuclei.

I processi atrofizzanti possono in certi casi tornare a vantaggio piuttostochè a danno dell'organismo: questo accade quante volte l'atrofia si determina a carico di prodotti morbosi la cui persistenza e il cui ulteriore sviluppo non avrebbero potuto che danneggiare, ed anco mettere in pericolo l'esistenza dell'individuo; avvenimenti tutti che possono pur troppo occorrere nel caso dei neoplasmi in genere, degli essudati, e di quelle nuove formazioni di tessuto, non destinate a risarcire delle perdite di sostanza in una qualche parte del corpo. All'infuori di questi casi le atrofie degli organi e dei tessuti inducono sempre conseguenze più o meno sinistre, tanto a carico delle parti atrofizzate, e delle parti alle medesime circostanti, quanto a carico della intera economia. Una delle principali e più serie conseguenze dell'atrofia degli organi e dei tessuti del corpo, si è la diminuzione ed anco la completa abolizione della loro funzionalità; conseguenza codesta che può tornare funesta alla vita dell'individuo, quante volte il processo atrofizzante si produca a carico di organi indispensabili al mantenimento della vita medesima, imperocchè, come ben s'intende, la insufficiente ed imperfetta funzionalità di codesti organi, non potrebbe permettere all'individuo di continuare a vivere lungamente; tale è il caso dell'atrofia del cuore, e quello dell'atrofia dei muscoli respiratori, del midollo allungato e del midollo spinale, dell'atrofia del fegato, dei reni, ecc. — I tessuti atrofizzati perdono pure alcune delle loro proprietà fisiche di cui

godevano nelle condizioni normali; le ossa, per esempio, divengono oltremodo fragili, la cute atrofica cessa dall'essere elastica ed estensibile e facilmente si lacera. Allorquando poi dallo sviluppo di un tessuto dipende lo sviluppo di un altro per modo che, il primo possa considerarsi siccome il tessuto madre, il tessuto generatore del secondo, s' intende bene come l'atrofia di questo tessuto generatore debba avere per inevitabile conseguenza lo arresto di sviluppo del tessuto che è ad esso subordinato. In altra parte di questo studio sulle atrofie vi ho ricordato un caso che può servire di esempio abbastanza concludente per la dimostrazione del fatto in discorso, ed è appunto quello dello arresto simultaneo di sviluppo delle ossa nel senso della loro lunghezza, e degli altri tessuti che entrano nella composizione degli arti del nostro corpo, nel caso di alterazioni patologiche delle cartilagini epifisiarie, per le quali rimanga impedita la formazione del tessuto osseo, e quindi l'accrescimento in lunghezza delle ossa stesse. Quali altri esempi di codesto fatto posso addurvi lo arresto di sviluppo delle ossa del cranio, per la prematura ossificazione delle suture, donde le alterazioni di forma dello stesso cranio (V. Fig. 2ª, pag. 143). Così pure la sinostosi unilaterale della sincondrosi ileosacrale, che è causa dello arresto di sviluppo delle corrispondenti ossa del bacino, e l'origine di quella deformazione del bacino indicata dal Naegele, col nome di *bacino obliquamente ristretto;* non che la doppia sinostosi della stessa sincondrosi ileo-sacrale, da cui deriva la forma del *bacino ristretto trasversalmente,* alterazioni tutte che traggono la loro origine dalla

precoce atrofia di quel tessuto osteogenetico che avrebbe dovuto provvedere all' incremento delle ossa corrispondenti (Birch-Hirschfeld).

LEZIONE SESTA

DELLE DEGENERAZIONI.

Concetto sulla natura delle medesime. — Della degenerazione torbida o parenchimatosa. — Tessuti ed organi in cui si osserva più di frequente. — Come si produce e quali ne sono i principali caratteri istologici ed istochimici. — Malattie in cui suole riscontrarsi. — S' ignorano le ragioni che la producono. — In alcuni casi si stabilisce con straordinaria rapidità, ma in genere si determina con lentezza. — Esiti di codesta degenerazione in rapporto alla struttura e alla vita degli elementi istologici. — Influenza della medesima sul rimanente dell'organismo.

DEGENERAZIONE GRASSA O ADIPOSI. — Distinzione fra infiltrazione e degenerazione grassa. — Criterii sui quali si è cercato di stabilire la diagnosi differenziale tra infiltrazione e degenerazione. — Aspetto degli elementi istologici contenenti materiali adiposi. — Fatti varii di adiposi fisiologiche occorrenti nell'età avanzata e negli altri periodi della vita. — La degenerazione grassa si può avere tanto nei tessuti normali, quanto nei prodotti patologici. — Può essere circoscritta o diffusa a parecchi organi della economia. — Momenti causali che la determinano — Alterazioni diverse che si producono nei tessuti degenerati in grasso. — Fisio-patologia dell'adiposi.

SIGNORI,

Dopo lo studio della necrosi, e delle atrofie degli elementi anatomici, dobbiamo rivolgere la nostra attenzione su quegli

svariati processi che conducono a quelle alterazioni nutritive del protoplasma, che si comprendono sotto il generico nome di *degenerazioni*. Le alterazioni qualitative del protoplasma cellulare dipendono nella maggior parte dei casi da modificazioni, da cambiamenti molecolari, cui possono andar soggette, per la influenza delle numerose cause di malattia, le sostanze albuminoidi che entrano nella costituzione del protoplasma medesimo. Determinare con precisione le ragioni intime e il modo onde si producono cosiffatte modificazioni, torna, come altrove vi dissi, assolutamente impossibile, non permettendoci le nostre attuali cognizioni di chimica biologica di penetrare la essenza dei cambiamenti che possono occorrere nella costituzione molecolare dei corpi albuminoidi degli elementi anatomici, non solo nello stato di malattia, ma ancora nelle condizioni normali dell'organismo vivente. E perciò dovendoci interessare di cosiffatte modificazioni, in quanto si dà luogo per esse alle svariate forme di degenerazione, di metamorfosi del protoplasma cellulare, dovremo limitarci a segnalare le differenze dei fenomeni che si riferiscono a ciascuna delle diverse forme di degenerazione e ad indagare le condizioni sotto la cui influenza queste sogliono manifestarsi.

Incominciamone lo studio dalla più semplice, che è quella forma di metamorfosi degenerativa che gli anatomo-patologi sogliono indicare coi nomi di *tumefazione torbida*, *d'intorbidamento albuminoso*, *d'infiltrazione sierosa* o *di degenerazione parenchimatosa*. — Questa degenerazione può manifestarsi, sebbene in modo poco appariscente, anche nella sostanza fondamentale del tessuto connettivo, ma le sedi più

comuni di codesta alterazione sono, le fibre muscolari tanto liscie che striate, quelle del cuore in particolare, le cellule parenchimatose degli organi glandolari, e a preferenza quelle del fegato e dei reni, e gli epiteli di rivestimento delle mucose e delle loro glandole. Gli elementi istologici affetti da codesta degenerazione si trovano aumentati di volume e rigonfi, la qual cosa è dovuta ad un afflusso maggiore di materiali albuminoidi nella sostanza protoplasmatica degli stessi elementi. Nei tessuti che sono per loro natura diafani, come sarebbero la cornea e le cartilagini articolari, la degenerazione in discorso si riconosce con la massima facilità, per l'intorbidamento che si manifesta in codesti tessuti. La tumefazione torbida è prodotta da una modificazione patologica degli albuminati, per la quale le cellule o meglio il loro protoplasma acquista un aspetto torbido, dovuto alla formazione ossia alla precipitazione in seno al medesimo, di una miriade di granulazioni molecolari di differente grandezza. Che queste granulazioni siano di natura albuminosa resta provato dall'essere solubili nell'acido acetico e nella potassa, ed insolubili nell'etere. Nulla vi dirò degli altri caratteri istologici degli elementi colpiti da codesta degenerazione, nè delle apparenze macroscopiche dei tessuti che ne sono affetti, dappoichè tutto questo vi sarà dettagliatamente dimostrato nell'insegnamento dell'anatomia patologica.

Questa forma di degenerazione la si riscontra diffusa in un gran numero di organi, e segnatamente nei muscoli in molte malattie d'infezione: la troviamo infatti nella scarlattina, nel vaiuolo, nella eresipela, nelle affezioni tifose, nella

pioemia, nella febbre puerperale, nella difterite, ecc. Si osserva pure localmente circoscritta nel primo stadio delle infiammazioni catarrali, nell'epitelio delle mucose, e nei primordi dell'atrofia acuta del fegato (Buhl). Le cellule epiteliali del rene nella malattia di Bright, tanto acuta che cronica, presentano cosiffatta degenerazione, che è pure comune alle forme acute di avvelenamento pel fosforo, per l'arsenico, per gli acidi minerali, e per l'ossido di carbonio. Soventi volte il rigonfiamento torbido degli elementi anatomici è il foriero di ulteriori alterazioni degli elementi medesimi, e specialmente della degenerazione grassa, del loro disfacimento, come pure della loro proliferazione. Le ragioni di codesta metamorfosi albuminosa non sono finora conosciute. Essa manca in molte malattie acute febbrili, ed anco altamente febbrili, per es., nella pleuropneumonite, mentre si riscontra in non pochi processi apirettici, come per es. negli avvelenamenti per ossido di carbonio e per fosforo. Non si potrebbe dunque accettare l'opinione del Liebermeister, il quale spiegherebbe la degenerazione torbida degli organi nelle gravi piressie, per l'innalzamento esagerato della temperatura del corpo, e riferendola precisamente ad una modificazione chimica dei protoplasmi cellulari prodotta dall'azione stessa della elevata temperatura febbrile. Ed infatti il Litten (Virchow's Archiv., Bd. 70, 1877) e l'Obernier non poterono affatto riuscire a produrre artificialmente cosiffatta degenerazione nei tessuti e negli organi di animali nei quali aveano potuto innalzare la temperatura del corpo fino a 44 e 45.° C, sottoponendoli in appositi apparecchi all'azione di temperature fortemente elevate. Il Virchow l'ha attri-

buita ad una condizione irritativa delle cellule, e la considera perciò siccome un segno della infiammazione parenchimale incipiente; ma a questa ipotesi si oppone il fatto, che sebbene questa tumefazione torbida si rinvenga nel primo stadio delle infiammazioni parenchimatose, nel maggior numero dei casi e sopratutto negli stati morbosi generali, manca qualunque segno d'infiammazione negli organi nei quali si riscontra più o meno diffusa ed avanzata codesta forma di degenerazione.

La tumefazione torbida in alcuni casi si determina con straordinaria rapidità, potendosi produrre non solo in pochi giorni, ma anco nello spazio di poche ore; altre volte si stabilisce più o meno lentamente seguendo l'andamento di un processo morboso cronico. Il Wagner nella sua patologia generale (4ª Ediz. 1872, pag. 299) riferisce il caso di una giovane di 30 anni che morì nello spazio di 6 ore in seguito ad ustioni di 2° e 3° grado estese alla quasi totalità della cute, e nella quale si rinvennero le fibre muscolari di ambidue i ventricoli del cuore uniformemente intorbidate per numerosissime granulazioni albuminose e scarse granulazioni grasse, e i canalicoli della sostanza corticale del rene regolarmente dilatati e ripieni delle stesse granulazioni. Nella maggior parte dei casi peraltro la degenerazione in discorso, si produce, come vi diceva, con una certa lentezza. La durata poi di codesto processo, sempre subordinatamente alle cause da cui è determinato, può essere di poche ore, o di parecchie settimane.

In molti casi gli elementi degenerati ritornano nelle condizioni normali, la qual cosa accade allorchè alle molecole

albuminose insolubili alla temperatura ordinaria e che sono la causa immediata dell'intorbidamento degli elementi anatomici, si sostituiscono materiali albuminoidi normali: questo suole avverarsi nei catarri acuti delle mucose, nelle infiammazioni parenchimatose delle glandole salivari, delle mammelle, del fegato, dei reni, dei gangli linfatici e dei muscoli striati. Altre volte i corpi cellulari si trasformano in una massa molle, in un detritus finamente granuloso, e suscettibile di essere riassorbito; in altri casi infine si producono diverse alterazioni ed in particolare metamorfosi grassa delle cellule glandolari ed epiteliali, lacerazione dei muscoli, rammollimento della sostanza fondamentale dei tessuti, ed anco, ma raramente, proliferazioni cellulari. Nell'atrofia giallo-acuta del fegato la distruzione del parenchima glandolare avviene appunto per la ragione che alla metamorfosi albuminosa delle cellule epatiche, che si determina, come vi ho detto, in sui primordii del processo, tiene dietro rapidamente la loro degenerazione grassa, per la quale restano completamente disorganizzate. — L'influenza della degenerazione albuminosa dei tessuti sul rimanente dell'organismo è sopratutto subordinata al grado e alla diffusione del processo, come pure alla natura e alla importanza degli organi e dei tessuti che ne rimangono affetti.

Degenerazione grassa o adiposi. — Allo studio della metamorfosi albuminosa dei tessuti facciamo seguire quello importantissimo della *degenerazione grassa*, altrimenti detta *adiposi*, che è pure una delle più frequenti a riscontrarsi, producendosi in un numero abbastanza rilevante di casi patologici.

È anzitutto necessario distinguere la vera degenerazione o metamorfosi grassa, da ciò che chiamasi *infiltrazione grassa* degli elementi anatomici. Per degenerazione grassa infatti devesi intendere la trasformazione delle sostanze albuminoidi in sostanza adiposa: si tratta in codesto caso di un sostanziale cambiamento nella costituzione chimica del protoplasma, per il quale le molecole albuminose si trovano rimpiazzate da molecole grasse. E quando questa sostituzione del grasso all'albumina è divenuta completa negli elementi anatomici, questi si disorganizzano, si disgregano, e gli organi e i tessuti che essi costituiscono perdono del tutto la loro funzionalità. E perciò che una rigenerazione dei tessuti colpiti da metamorfosi grassa non sarà possibile, che nei soli gradi moderati della medesima. — Per infiltrazione adiposa invece s'intende non altra cosa che il semplice accumulo del grasso nella sostanza dei tessuti, e precisamente nell'interno delle cellule, senza che abbia luogo veruna contemporanea scomparsa o sostituzione dei materiali albuminoidi del protoplasma delle cellule stesse (Perls). Possiamo quindi considerare la infiltrazione adiposa, siccome una semplice modalità degli elementi anatomici, e che soltanto nei gradi molto avanzati, e quando è molto diffusa nell'organismo, può farsi cagione di disordini funzionali più o meno serii (V. p. 2ª, Etiologia, pag. 88 e seg.). — Nello stato fisiologico dell'organismo troviamo una più o meno pronunziata infiltrazione di grasso negli elementi cellulari del pannicolo adiposo sottocutaneo, nel tessuto connettivo del mesenterio, del mediastino, della capsula connettiva adiposa che ricopre i reni, e nel midollo delle ossa; e queste parti

nelle quali troviamo normalmente in quantità maggiore o minore, a seconda degli individui, accumulato il grasso che deve servire ai bisogni dell'organismo, sono da considerarsi siccome i veri serbatoi naturali, i depositi normali di codesta sostanza: anche le cellule del fegato presentano molto frequentemente una simile infiltrazione, e durante la digestione l'abbiamo costantemente nelle cellule epiteliali dell'intestino. Troviamo pure normalmente delle gocciole adipose nelle cellule cartilaginose dell'uomo, massime negl'individui giovani, e nelle epiteliali dei reni di alcuni animali, per es., di certi pesci. Il grasso che infiltra i tessuti si presenta ordinariamente, ma non sempre, sotto l'aspetto di grosse goccie; ed infatti il grasso che infiltra le cellule epiteliali dell'intestino tenue durante la digestione, si presenta costantemente sotto forma di finissime granulazioni: è quindi a torto che alcuni hanno creduto di poter stabilire un diagnostico differenziale fra infiltrazione e degenerazione grassa, tenendo semplicemente conto del volume delle gocciole adipose, ravvisando nei fini granuli il criterio della degenerazione, e nelle grosse goccie di grasso quello della infiltrazione. Ma se i caratteri istologici non possono portarci a stabilire con sicurezza una diagnosi differenziale tra infiltrazione e degenerazione grassa, la questione può essere fino ad un certo punto risoluta, tenendo conto della sede, della località cioè, in cui si riscontrano le sostanze adipose, in quanto che la comparsa di gocciole grasse nel protoplasma di elementi cellulari, che normalmente non ne contengono affatto, deve far credere piuttosto ad una forma degenerativa che a quella di una semplice infiltrazione. Ma ho detto fino

ad un certo punto, poichè nei casi di obesità soverchiamente pronunciata, s'incontra una più o meno estesa infiltrazione di grasso, anche in parti del corpo che nelle condizioni normali non ne contengono mai. Ciononondimeno quando si rinviene del grasso in località che fisiologicamente non ne contengono, si può credere ad una degenerazione, quando sia dato escludere un'aumentata introduzione nell'organismo di grasso o di sostanze capaci di fornirne con le loro trasformazioni, e quando si possa constatare che alla esistenza del grasso negli elementi cellulari, tien dietro un disgregamento, una dissoluzione degli elementi medesimi. Si è pur tentato di ricorrere all'analisi chimica delle sostanze grasse che trovansi accumulate abnormemente negli elementi cellulari dei tessuti, per giungere ad una diagnosi differenziale tra degenerazione ed infiltrazione adiposa, ma senza alcun risultato, imperocchè i grassi che trovansi nei tessuti del nostro corpo, sia in istato normale, sia in condizioni patologiche risultano sempre costituiti da miscele diverse di stearina, di oleina e di palmitina, e non esistono sotto questo rapporto differenze, per lo meno conosciute, che possano condurre a distinguere con sicurezza un fatto dall'altro. Contuttociò è stato dimostrato dal Perls che, tenendo conto della complessiva costituzione chimica dei tessuti degenerati o semplicemente infiltrati, si può giungere a conclusioni abbastanza attendibili rapporto alla diagnosi differenziale in questione. Ed infatti egli avrebbe trovato che quando in un tessuto nel quale si è accumulato del grasso, si può constatare una diminuzione, che può giungere fino al 50 % nelle proporzioni dell'acqua, ed un aumento in quelle degli elementi

costitutivi non volatili, si ha il fatto della semplice infiltrazione adiposa; mentre che la vera degenerazione si avrebbe quando rimanendo presso a poco identica la proporzione dell'acqua (75 e 78 %) il grasso si sostituisce agli altri corpi non volatili preesistenti nel tessuto degenerato. Codesto criterio differenziale fondato sull'analisi chimica sarebbe di grandissimo valore per distinguere il semplice ingrassamento dei tessuti dalla loro degenerazione adiposa, qualora si potesse fare assegnamento sopra risultati costanti, che non si hanno punto; ed infatti lo stesso Perls afferma, rapporto al fegato, che nei gradi minimi d'infiltrazione il risultato dell'analisi chimica è nullo, imperocchè le cifre indicanti la parte acquosa anche nello stato normale sono molto oscillanti e possono essere sensibilmente modificate dallo stesso stato di malattia.

Il grasso che apparisce come corpo insoluto negli elementi cellulari si presenta dapprima sotto forma di finissimi granuli, i quali aumentando nella quantità si fondono in piccole gocce, che alla lor volta si riuniscono in gocce più o meno voluminose. Questo occorre sempre nel tessuto adiposo sottocutaneo, nella midolla delle ossa, nel fegato, nella cartilagine; ma nelle fibre muscolari, negli epiteli renali, le piccole gocce iniziali, qualunque ne possa essere la quantità, difficilmente si riuniscono in gocce molto voluminose, o per meglio dire non si fondono mai per modo da riempire con una massa uniforme di grasso gli elementi istologici, come occorre in altri tessuti e segnatamente nel fegato, e nel tessuto connettivo sottocutaneo. In codesti tessuti poi, in cui le gocce di grasso si fondono insieme e ne riem-

piono completamente le cellule, per modo da convertirle in altrettante vescicole trasparenti, allorchè trattasi di semplice infiltramento, si veggono il protoplasma ed il nucleo di codeste cellule, compressi e respinti alla periferia della cellula a ridosso della membrana di inviluppo.

È in seguito alla infiltrazione grassa che le cellule del connettivo si convertono definitivamente in cellule adipose. Le cellule glandolari ed in particolare quelle del fegato, nei gradi più avanzati d'infiltrazione grassa si trasformano, come vi ho accennato, in altrettante cellule grasse: pur tuttavia codesto grado così avanzato d'ingrassamento non esclude affatto che le cellule epatiche possano ritornare nelle loro condizioni normali, tanto più che non è punto dimostrato che le cellule glandolari, o meglio il loro protoplasma, rimanga disorganizzato dalla semplice infiltrazione grassa, ancorchè portata ad un grado eccessivo. Ed infatti il fegato grasso continua, sebbene in proporzioni ridotte, a segregare la bile che a dir vero, e la ragione è palese, non presenta tutte quelle caratteristiche fisiche che codesto umore possiede nelle condizioni normali della glandola epatica.

La degenerazione grassa è un' alterazione nutritiva che si riscontra molto frequentemente, e che in diverso grado la si osserva ancora nello stato fisiologico di una gran parte dei tessuti dell'organismo, quale manifestazione delle continue metamorfosi istochimiche che si compiono in seno al protoplasma degli elementi anatomici. Nella età avanzata questa degenerazione si osserva costantemente ed in grado abbastanza rilevante negli elementi specifici di tutti quei tes-

suti che vanno inevitabilmente soggetti all'atrofia, al così detto marasmo senile. La membrana intima delle grandi arterie, per es., e le pareti dei piccoli vasi cerebrali subiscono nell'età avanzata questa maniera di degenerazione, che è una delle cause più frequenti e meglio accertate delle dilatazioni aneurismatiche dei grossi vasi, e delle emorragie cerebrali. Un esempio di degenerazione adiposa che occorre frequentemente nell'età avanzata, ci viene fornito dal così detto *arco senile* della cornea, alterazione che è per l'appunto prodotta da un deposito di finissimi granuli grassi nello spessore del tessuto proprio della periferia della cornea. — Alla funzione di certe glandole è connessa la degenerazione adiposa delle loro cellule secretorie, cosicchè il detritus grasso che ne risulta, costituisce la massa principale dell'umore che ne viene segregato. Questo occorre anzitutto per le glandole sebacee, e per la glandola mammaria durante l'allattamento: nel secreto delle glandole sebacee, il grasso derivante dalla degenerazione delle cellule costituisce la metà della massa segregata, nella quale trovasi raccolto in grosse gocce oleose: nel latte invece, in cui il grasso rappresenta il 3 o il 5 %, questo si trova emulsionato in gocciole piccolissime, che formano i così detti globuli del latte, ed ai quali è precisamente dovuto il colorito bianco, caratteristico di codesto umore. I globuli di colostro che si riscontrano nei primordii della secrezione delle mammelle, non sono da altro costituiti che dalle stesse cellule glandolari, in preda ad un avanzatissimo processo di degenerazione grassa e distaccatesi dai cul di sacco glandolari, prima che ne fosse avvenuto il loro disgregameuto. — Un

altro fatto di degenerazione adiposa fisiologica ci viene fornito dalle capsule surrenali, le quali dopo la nascita subiscono una intensa degenerazione adiposa, che si effettua sopratutto nelle cellule della loro sostanza corticale. — Una consimile degenerazione la presentano pure le fibro-cellule muscolari dell'utero nel periodo del puerperio; la quale costituisce, come sapete, uno dei fatti principali per cui si compie la involuzione puerperale dell'utero. — La membrana granulosa o germinativa dopo la rottura del follicolo di Graaf, subisce parimenti una degenerazione grassa nei suoi elementi, e si è appunto cosiffatta degenerazione, che ci rende conto di quelle masse caratteristiche di colore giallastro ed increspate, che si riscontrano alla superficie delle ovaie e che vanno perciò conosciute sotto il nome di *corpi lutei.*

La degenerazione grassa può presentarsi tanto nei tessuti normali quanto nei prodotti patologici, come sarebbero, per esempio, gli essudati inflammatorii, le neoformazioni tubercolari, cancerose, sarcomatose, ecc. In alcuni casi la riscontriamo come un processo locale, cioè a dire circoscritto, limitato a certe parti soltanto del corpo, in altri casi la troviamo contemporaneamente diffusa in un numero più o meno grande di organi e di tessuti. La degenerazione grassa localizzata l'abbiamo in seguito ad alterazioni di nutrizione di origine differente. I processi inflammatorii sono sopratutto quelli che turbano per modo la nutrizione da determinare con la massima facilità una più o meno pronunziata degenerazione adiposa, la quale ora si manifesta nelle cellule stesse dei tessuti sotto l'influenza dell'affievolita circolazione

e dell'esuberante essudato, ed ora in quegli altri elementi cellulari, che sono il prodotto dello stesso processo d'infiammazione. Ed infatti, allorchè i globuli bianchi fuorusciti dai vasi, o le cellule proliferate del tessuto infiammato trovansi accumulate e stipate nel parenchima dei tessuti, restano in brevissimo tempo colpite dalla degenerazione adiposa, mancando loro ogni rapporto coi vasi e per conseguenza con le correnti dei liquidi nutritizi. E quando la degenerazione grassa degli elementi cellulari è estremamente avanzata, questi finiscono col disgregarsi completamente, formando quel detritus granulo-grassoso che si riscontra nei prodotti liquidi di certe forme d'infiammazione. Ma prima che succeda codesto disgregamento del protoplasma cellulare degenerato, le cellule si presentano sotto forma di globuli granulosi, muriformi, non essendo da altro formati che da un ammasso sferico di gocciole grasse che nascondono completamente il nucleo, quando questo è sfuggito alla metamorfosi subìta dal protoplasma; codeste cellule o globuli granulosi sono stati pur detti *globuli flogistici* dal Gluge, avendoli esso ritenuti siccome caratteristici e distintivi del processo d'infiammazione, ma erroneamente, potendosi riscontrare codesti globuli in tutti i casi di degenerazione grassa, qualunque ne voglia essere la causa determinante e il tessuto che ne rimane colpito. Vi rammenterò poi che simili globuli li troviamo pure in sui primordi della secrezione delle mammelle, e perciò in uno stato perfettamente fisiologico dell'organismo, non essendo altro i globuli del colostro, come vi ho detto, che le cellule epiteliali delle mammelle in uno stato di avanzatissima degene-

razione grassa, e nello aspetto simili in tutto alle cellule granulose della infiammazione.

La diminuzione dell'afflusso sanguigno in un dato organo, in una data parte del corpo può pure essere per se stessa ragione sufficientissima a produrre un disturbo, il cui risultato finale consista nella degenerazione grassa degli elementi anatomici. È a questo modo che si genera l'adiposi del cuore e dei reni nella pronunziata sclerosi dei loro vasi arteriosi; quella del fegato e degli stessi reni, nella degenerazione amiloide delle tuniche delle loro arterie, e quella pure di codesti organi nello strozzamento cicatriziale dei loro vasi sanguigni (cirrosi epatica, atrofia renale). Nella stessa guisa possiamo spiegarci l'adiposi che tien dietro frequentemente ad una durevole stasi venosa, come occorre di osservare nel fegato così detto noce moscata e nel rene grasso da stasi, alterazioni che comunemente si riscontrano nei cardiopazienti.

Tra le degenerazioni grasse locali merita di essere particolarmente segnalata quella delle fibre nervose recise. Questa degenerazione si manifesta nella parte periferica dei nervi recisi, dagli 8 ai 14 giorni dopo la sezione trasversale dei cordoni nervosi. Il cilindro midollare, che nello stato normale forma una guaina omogenea ed assai refrangente intorno al cilindro dell' asse, apparisce costituito da masse angolose, le quali si fanno sempre più piccole, fino ad assumere l'aspetto di gocciole adipose, che svaniscono a poco a poco; di maniera che dopo due mesi circa dalla praticata recisione del nervo, non rimane della fibra nervosa che il solo cilindro dell'asse circondato dal neurilema

raggrinzato. Nelle ferite dei nervi, i progressi di siffatta degenerazione sono stati seguìti fino nelle loro ultime terminazioni, per es., nell'interno dei corpuscoli di Pacini, in quelli del tatto e nelle placche terminali dei nervi motori : nelle paralisi del glosso-faringeo si è potuto constatare come conseguenza della degenerazione in discorso, la completa atrofia delle papille caliciformi della lingua. — Una parziale degenerazione grassa delle fibre nervose la si riscontra pure nelle lesioni circoscritte del midollo spinale, siano queste prodotte da cause traumatiche o da alterazioni flogistiche: in codesti casi, come fu dimostrato dal Türch fin dal 1850, ha luogo una degenerazione secondaria con accumulo rilevante di granulazioni adipose in alcuni cordoni del midollo. Talvolta questa degenerazione si manifesta al di sopra della parte offesa, nelle parti mediane dei cordoni posteriori, nei cordoni di Goll, e questo è il caso della così detta *degenerazione ascendente*; altre volte poi si determina in una maniera *discendente*; ossia al di sotto della lesione, e in questo caso ha luogo nelle parti posteriori dei cordoni laterali del midollo spinale. — Nell'atrofia gialla acuta del fegato abbiamo un altro fatto di degenerazione grassa locale, e talmente grave da ridurre il fegato in poche settimane, e non di rado nel termine di pochi giorni, ad un terzo del suo volume con fenomeni d'ittero grave seguìti costantemente dalla morte.

La degenerazione grassa generalizzata vale a dire diffusa contemporaneamente a parecchi organi, a parecchi tessuti del corpo, si manifesta in alcuni casi e per differenti cagioni, quale conseguenza o meglio quale fase successiva

della loro degenerazione parenchimatosa e siccome uno stadio intermedio alla loro atrofia. La riscontriamo anzitutto nelle gravi malattie febbrili di natura infettiva. Nella produzione di siffatta degenerazione grassa nelle malattie febbrili infettive, parrebbe avesse una certa influenza la elevata temperatura che suole raggiungere il corpo dell'infermo: a queste conclusioni sarebbe stato condotto il Litten, il quale, mentre ricusa qualsivoglia influenza alle temperature elevate nella produzione della semplice degenerazione parenchimatosa, le ritiene efficaci a determinare nei tessuti la metamorfosi grassa, che avverrebbe secondo esso primitivamente, cioè a dire senza un precedente intorbidamento degli elementi anatomici. Il Litten trae siffatte conclusioni da alcuni sperimenti istituiti sugli animali (Virchow's, *Archiv.*, 1877, Bd. 70) pei quali avrebbe constatato, nei porcellini d'India sottoposti all'azione di una stufa riscaldata fino a 36° o 37° C., una degenerazione grassa diffusa alla maggior parte degli organi, e segnatamente nel fegato, in cui il grasso fu da esso trovato raccolto in grosse gocce, non altrimenti che occorre di osservarlo nel fegato dei bevitori. Ma rispetto all'influenza delle elevate temperature nella produzione della degenerazione grassa degli elementi dei tessuti, valgono qui le medesime considerazioni che vi feci a proposito della stessa influenza sulla degenerazione parenchimatosa, cioè a dire che, come questa, anche la degenerazione grassa si produce in moltissimi casi affatto indipendentemente da qualsivoglia elevazione di temperatura del corpo; ed infatti, nell'avvelenamento per fosforo, per arsenico, per acido solforico, ecc., in cui non si ha certo

alcun aumento di temperatura, si determina una rapida e profonda degenerazione grassa dei tessuti e sopratutto dei muscoli, del cuore e dei reni. — Un'altra sorgente parimenti apirettica di degenerazione grassa diffusa l'abbiamo in parechie anomalie generali del processo di nutrizione, come sarebbero la clorosi, le differenti forme di anemia e la leucocitemia, come pure in tutte quelle malattie croniche consuntive nelle quali si determina a poco a poco uno stato cachettico più o meno pronunziato. — Fra le degenerazioni grasse diffuse infine havvene una la cui ragione patogenica ci è completamente sconosciuta : questa è la degenerazione grassa acuta dei neonati descritta dal Buhl, malattia che vedesi spesso dominare negli agnelli, nei porcelli e nei puledri, ma che si riscontra pure nella specie umana, in cui è molto meno rara di quello che si crede comunemente. — In tutti questi casi di degenerazione grassa diffusa, nel parenchima degli organi che ne rimangono affetti si trovano delle ecchimosi, delle piccole emorragie interstiziali, le quali con molta probabilità possono attribuirsi alla degenerazione adiposa delle pareti vasali, microscopicamente dimostrata in alcuni di codesti casi, e per conseguenza alla diminuita resistenza delle pareti medesime, donde la loro rottura, e la produzione degli stravasi sanguigni.

Oltremodo diverse sono le conseguenze che si producono a carico dei tessuti colpiti dalla degenerazione in discorso. La diminuzione della consistenza che si determina nei tessuti degenerati in grasso induce rilevanti alterazioni nelle proprietà meccaniche dei medesimi, ossia nelle funzioni puramente passive. Le membrane elastiche per-

dono del tutto la loro estensibilità, le pareti vasali, come già vi ho detto, perdono la loro resistenza e si lacerano facilmente sotto l'impulso della corrente sanguigna. La degenerazione grassa delle fibre muscolari ha per risultato la graduale diminuzione della loro contrattilità, fino alla completa abolizione della medesima: la degenerazione degli elementi nervosi, siano cellule, siano fibre, li rende incapaci a risentire l'azione degli stimoli e a condurne la eccitazione. Allorquando la degenerazione adiposa colpisce i tessuti epiteliali, e precisamente gli strati nei quali ha luogo la proliferazione delle cellule, questa si arresta, e si producono inevitabilmente delle perdite di sostanza più o meno rilevanti, potendosi in questo caso constatare o delle semplici abrasioni degli epiteli, o delle erosioni ed ulcerazioni più o meno profonde: allorquando poi gli epitelii hanno parte attiva nella funzionalità di un organo glandolare, questa rimane completamente abolita, quante volte gli elementi epiteliali restano colpiti e metamorfosati del tutto dalla degenerazione in discorso.

I tessuti che hanno subìto la degenerazione adiposa presentano un colorito giallo o giallo grigiastro, ora uniformemente diffuso a tutta la massa dell'organo degenerato, ora sotto forma di macchie o di striscie variamente disposte. Il solo intestino digiuno nella metamorfosi grassa delle sue fibrocellule muscolari, presenta invece un colorito rossastro.

Veniamo ora alla parte più importante di codesto argomento, cioè alla fisio-patologia dell'adiposi.

Per potersi formare un concetto per quanto è possibile giusto ed esatto, sul modo nel quale il grasso si produce e

si accumula nell'organismo, fa mestieri entrare in alcune considerazioni che dobbiamo di necessità improntare dalla fisiologia, ed in particolare dalla chimica fisiologica. — Dopo molte discussioni agitate nel campo della scienza, si può ritenere oggigiorno come definitivamente stabilito che il grasso che trovasi deposto in seno ai tessuti dell'organismo, è in parte quello stesso che viene introdotto con gli alimenti, è perciò grasso d'alimentazione. Ho detto in parte, non essendo meno provato che nell'organismo si possa formare del grasso, anche quando non gli venga apportato con gli alimenti, che è quanto dire che il grasso si può formare ed accumulare nei tessuti spontaneamente, o meglio indipendentemente da quello che viene introdotto con gli alimenti. L'opinione per lungo tempo sostenuta da molti che gl'idrati carbonici fossero i produttori del grasso che troviamo accumulato in diverse parti del corpo, è stata recisamente negata dai fisiologi moderni, sebbene oggi si voglia sostenere nuovamente da alcuni la possibilità di codesta origine, sembrando che gl' idrati carbonici possano trasformarsi in grasso in forza di una fermentazione acidobutirrica che subirebbero nell' intestino (Foster). Ciò che d'altronde si è oggi pervenuto a stabilire con maggior sicurezza, si è che il grasso di nuova formazione procede per la massima parte dai proteidi e dall'albumina dei tessuti segnatamente, la mercè della decomposizione di un complesso atomico azotato. Le materie albuminoidi infatti sono, come è noto, costituite di azoto, di carbonio, di ossigeno e d'idrogeno; i corpi grassi al contrario non risultano che di carbonio, d'idrogeno e di ossigeno. Affinchè dunque

le materie albuminoidi si possano trasformare in grasso, è indispensabile che l'azoto ne rimanga separato, e che questo gas venga espulso in qualche modo dall'organismo. Ora sembra molto probabile che questa eliminazione dell'azoto abbia luogo sotto forma di urèa, di acido urico e di altri prodotti di denutrizione; ed una prova di codesto fatto si avrebbe nella pronunziata attività del ricambio dei principii azotati che ci presentano gl' individui obesi, le cui urine sogliono contenere una rilevante quantità di urèa, e nei quali l'abbondante produzione del grasso, e la sua prevalenza nell'organismo sarebbero dovute in gran parte, come vi dimostrerò in appresso, alla scissione dei materiali albuminoidi nel protoplasma dei loro elementi cellulari, e alla permanenza del grasso nei tessuti del loro corpo, per difetto di combustione del medesimo. La possibilità di codesti sdoppiamenti chimici delle sostanze albuminoidi e della derivazione del grasso dalle medesime poggia d'altronde sopra argomenti di una importanza indiscutibile.

Fin dal 1842 il Liebig emetteva l'opinione che gli animali sono capaci di fornire per loro stessi del grasso, e questa asserzione fu basata sopra prove sperimentali rigorosamente condotte. Magendie, Boussingault, Persoz ebbero pure dimostrato che gli animali potevano ingrassare, ancorchè fossero stati nutriti esclusivamente di carne, spoglia affatto di grasso. Lo stesso fatto dell' ingrassamento colla sola carne digrassata non solo, ma privata ancora dello zuccaro (inosite), fu constatato dallo Tscherinoff, dal Voit e da altri sperimentatori. Per un altro lato si sa che le api nutrite con albumina e con zuccaro fabbricano la cera, che

è pure una sostanza di natura grassa (Hubert, Bretonneau); e che il latte di una cagna nutrita esclusivamente di carne, è tuttavia fornito copiosamente di grasso. A codeste prove tutte di ordine biologico, possiamo aggiungerne ancora delle altre, che mostrano pure la possibilità di questa trasformazione delle sostanze albuminoidi in grasso. Negli atti chimici oltremodo complessi della fermentazione vediamo operarsi cosiffatta trasformazione. Risulta infatti dalle ricerche del Quain, del Virchow, e di altri ancora, che la lenta fermentazione delle materie albuminoidi ad una bassa temperatura dà luogo alla formazione dell'adipocera che è una combinazione d'ammoniaca e di acidi grassi. È pur constatato che nel latte lasciato in riposo, i grassi aumentano a spese della caseina. Il Wurtz ha pure dimostrato la diretta produzione degli acidi grassi dalla putrefazione delle sostanze albuminoidi. Vi dirò infine che l' Hoppe-Seyler (Physiologische Chemie) sebbene inclini ad ammettere che il grasso non possa direttamente formarsi dai corpi albuminoidi, ne ritiene possibile la derivazione, che avverrebbe in conseguenza di chimiche decomposizioni che subirebbero gli albuminoidi. Secondo esso infatti non sarebbe improbabile che dall'albumina si formi prima glicogeno, e che da questo abbia poscia origine il grasso. — Anche la patologia, come già altrove vi ho detto, fornisce pure il suo contingente di argomenti a sostegno del fatto di cui ci stiamo occupando. Nella operazione dell'attortigliamento del cordone spermatico, del così detto *bistournage* dai francesi, di cui vi ho altrove parlato, e che lascia il testicolo privo dei suoi materiali di nutrizione, lo Chauveau di Lione, ha potuto con

statare la degenerazione grassa di quest'organo glandolare, la quale non può prodursi altrimenti, che per la diretta trasformazione delle sostanze albuminoidi del protoplasma delle cellule dei canalicoli seminali. Anche nelle malattie gravi, nelle quali i malati cessano quasi dall'alimentarsi, possiamo constatare una più o meno avanzata degenerazione adiposa di molti organi e di molti tessuti del corpo. Or bene, se da tutti questi fatti che vi ho testè addotto, ci è dato argomentare l'autoformazione del grasso dai materiali albuminoidi dei tessúti, non possiamo pronunciarci con egual sicurezza rispetto alla sede, ossia rispetto agli organi nei quali nelle condizioni fisiologiche della economia si dà luogo a cosiffatta trasformazione in grasso delle sostanze albuminoidi. Non v'ha dubbio che le cellule della glandola mammaria, e quelle delle glandole sebacee hanno in loro stesse la capacità di codesta trasformazione; ma le osservazioni fornite dalla fisiologia e dall'anatomia patologica non ci somministrano argomenti abbastanza sicuri per poter stabilire se la massima parte dei tessuti della economia o soltanto alcuni organi determinati, abbiano la proprietà di operare codesta scissione dell'albumina e dar luogo così alla produzione del grasso. Aggiungasi che non conosciamo neppure in qual modo e sotto qual forma i grassi vengono riassorbiti e circolano nel sangue per essere poscia deposti nelle cellule dei tessuti; nè tampoco sappiamo sotto quali condizioni avvenga il deposito di grasso nelle cellule connettive, vale a dire se questo sia il risultato di speciali proprietà dei vasi corrispondenti, ovvero, e ciò sembra più probabile, sia prodotto da speciali capacità delle stesse cel-

lule, o infine se l'uno o l'altro di codesti fattori abbiano contemporaneamente la loro parte nel determinare il deposito del grasso in quelle località del corpo nelle quali si raccoglie ordinariamente. — Ciò che possiamo d'altronde affermare si è che il grasso che si raccoglie o si forma in seno ai tessuti, vi persiste se non viene a subire una qualche decomposizione, decomposizione che suol prodursi per un processo di ossidazione, in conseguenza del quale il grasso, forse per una serie di trasformazioni intermedie, viene in ultimo a convertirsi in acido carbonico ed acqua. E che in cosiffatta trasformazione del grasso l'ossigeno vi abbia la parte principale, ci è a sufficienza dimostrato dall'osservazione antichissima che prova come tutte quelle circostanze le quali aumentano il ricambio gassoso nel sangue, si oppongono all'eccessiva formazione ed all'esuberante deposito del grasso nell' organismo; mentre l'accumulo del medesimo viene sicuramente favorito da opposte condizioni. Gli uomini infatti e gli animali che esercitano ad esuberanza le loro forze muscolari non ingrassano mai, mentre impinguano notevolmente tutti gli uomini che menano vita sedentaria, e tutti quegli animali che sono tenuti forzatamente in riposo. Di questo fatto approfittano, come saprete tutti gli allevatori del bestiame, quando vogliono avere animali provvisti largamente di adipe. Anche l' alimentazione nella quale abbondano le sostanze idrocarbonate, prescindendo dalla loro possibile trasformazione in grasso per la fermentazione acido-butirrica, come altrove vi ho detto, favorisce pure sensibilmente l'ingrassamento del corpo per la ragione che l'ossigeno combinandosi a preferenza

con gl'idrati carbonici introdotti e facili a decomporsi, risparmia la combustione del grasso esistente nell'organismo, e che tuttavia non cessa dal prodursi nei modi che già conoscete. — *Il grasso dunque si conserva e si accumula nell'organismo, quando havvi sproporzione tra formazione e combustione di esso.* — Ciò posto, quante volte l'organismo dell'uomo si trovi sotto la influenza di certe condizioni, per le quali si renda possibile il fatto dell' accennata sproporzione tra formazione e combustione del grasso, quali appunto sarebbero, un nutrimento eccessivo, contenente sopratutto molti grassi ed albuminati; l'abuso delle bevande alcooliche; una vita sedentaria, come vi diceva poc' anzi, ed una imperfetta respirazione; quante volte dunque siffatte cause si facciano ad influenzare l'organismo dell'uomo, più o meno durevolmente, questo potrà giungere a gradi più o meno rilevanti di pinguedine, di generale ingrassamento, a quello stato cioè che è comunemente conosciuto sotto il nome di *obesità* e scientificamente con quello di *polisarcia*, stato che, anatomicamente parlando, consiste in un sovraccarico di grasso nel tessuto connettivo che ne è normalmente provvisto in varie parti del corpo, e nell'accumulo del grasso anche in quel lasso tessuto connettivo che trovasi interposto ad altri tessuti e che ne è d'ordinario sfornito completamente, come sarebbe, per esempio, il tessuto connettivo intermuscolare. Si ritiene inoltre da taluni che nei gradi estremi della obesità non solo abbia luogo un'accumulo eccessivo di grasso nelle preesistenti cellule connettivali, una ipersecrezione adiposa, giusta l'espressione del Cruveilher, ma che avvenga pure una neoformazione

di tessuto connettivo, che assumerebbe prontamente tutti i caratteri dell'ordinario tessuto adiposo, che si produca infine ciò che chiamasi una vera e propria *lipomatosi*.

Rispetto alla genesi della pinguedine vi ho ora ricordato, tra le altre condizioni, quella della imperfetta respirazione, in quanto che la combustione incompleta del grasso introdotto o formatosi nell'organismo, costituisce una delle ragioni precipue della sua permanenza e del suo accumulo nei tessuti e quindi dell' ingrassamento del corpo. Ma col dirvi imperfetta respirazione, non dovete credere che io abbia inteso significare che negli obesi esista un qualche ostacolo materiale all'afflusso dell'ossigeno nel sangue dei capillari del polmone, per una alterazione degli organi respiratori; anzi mi affretto a dirvi che gli obesi sogliono avere buonissimi polmoni, e che le possibili affezioni di codesti organi si associano soltanto secondariamente alla polisarcia. Dicendosi quindi respirazione imperfetta, incompleta, si vuol intendere che negli obesi non si compie, in tutta la sua pienezza, il processo di combustione che ha luogo nelle cellule dei tessuti dell'intero organismo, in conseguenza di che, tanto il grasso che viene introdotto con gli alimenti, quanto quello che si produce, come vi dissi, per la scissione dell'albumina, non potendo essere bruciato completamente, dovrà accumularsi non solo nei tessuti che lo contengono normalmente, ma ancora in quelle altre parti dell'organismo che ne sono fisiologicamente sprovviste. Ora questa deficiente energia dei processi di ossidazione nelle cellule dei tessuti, che dobbiamo necessariamente ammettere nell'organismo degli obesi, non possiamo non riportarla nella massima parte dei casi,

per lo meno, che ad una speciale ed innata predisposizione in essi esistente; la polisarcia infatti, è una malattia decisamente ereditaria, ed alla quale si veggono spesso andar incontro tutti gli individui di una stessa famiglia.

Una difettosa ossidazione ha pure per conseguenza l' accumulo esagerato del grasso nei tessuti dell' organismo, quando non venga in esso introdotta tanta quantità di albumina da poter rimpiazzare quella che venne consumata: in questo caso il grasso che si accumula nelle cellule dei tessuti, e che si forma per scissione dell'albumina, vi rimane a lungo stazionario, come se dovesse sostituire il materiale albuminoso mancante nella costituzione delle cellule, a motivo del deficiente afflusso di codesto materiale medesimo. Con questa ipotesi abbastanza plausibile, perchè appoggiata pure da numerose ed importanti osservazioni tratte dalla patologia, veniamo a spiegarci come possa riscontrarsi il grasso anche in quelle parti del corpo, e in quelle cellule in cui non trovasi normalmente, e ci rendiamo pur conto del come si producano la maggior parte delle così dette *atrofie adipose,* cioè a dire le *adiposi col carattere dell'atrofia.* E per verità, se in un gran numero di tessuti, noi non troviamo raccolto il grasso nei loro elementi, ciò dipende dalla circostanza che il grasso prodottosi in essi per la scissione dell'albumina, viene sempre bruciato più o meno rapidamente; ed anche quando ciò non avviene, a motivo di un imperfetto processo di combustione nelle cellule dei tessuti, dipendente da un insufficiente afflusso di ossigeno, noi non rinveniamo codesto grasso nelle cellule stesse, fintantochè la produzione del grasso non è eccessiva, e l'albumina

scissa viene prontamente sostituita da altra albumina introdotta con gli alimenti, perchè in questo caso il grasso viene riassorbito e trasportato in quei tessuti, in quegli organi nei quali si trova costantemente, e che perciò debbono, come vi dissi, essere ritenuti quali depositi, quali serbatoi naturali di codesta sostanza. — Allorquando poi la produzione del grasso da scissione è talmente esuberante da non poter essere riassorbito rapidamente e completamente, noi lo ritroviamo nelle cellule ad onta che l'albumina continui ad affluire alle cellule stesse: in questo caso la presenza del grasso negli elementi cellulari dei tessuti ci rappresenta il fatto della semplice *infiltrazione.* — Ma quando l'albumina dalle cui decomposizioni si origina il grasso non è rimpiazzata nelle debite proporzioni, il grasso, come vi ho detto poc'anzi, si sostituisce al materiale albuminoso delle cellule, e se difetta contemporaneamente l'afflusso dell'ossigeno, il grasso rimpiazzerà definitivamente l'albumina della sostanza protoplasmatica delle cellule stesse, e questo tanto perchè non potrà essere trasformato per la ossidazione, quanto perchè ne sarà difficilmente asportato dalle correnti linfatiche, a motivo del notevole rallentamento che nelle correnti medesime suole verificarsi in consimili circostanze. *La deficienza pertanto dell'afflusso dell'ossigeno e la mancante sostituzione dell'albumina consumata nel protoplasma degli elementi anatomici dei tessuti, debbono ritenersi quali precipue condizioni genetiche della loro degenerazione adiposa, i fattori immediati delle vere adiposi col carattere dell'atrofia.*

La polisarcia, come già vi dissi, non è altro che un ac-

cumulo straordinario, una esagerata infiltrazione di grasso nelle cellule di molti tessuti del corpo, ed uno stato per conseguenza che nulla ha di comune colla vera degenerazione adiposa; nella polisarcia infatti, non può dirsi a rigore che si abbia una condizione propriamente patologica dell'organismo, non determinandosi codesta condizione che nei gradi molto avanzati dell'obesità, e per le multiformi alterazioni funzionali che conseguono alla presenza della straordinaria quantità di grasso che trovasi accumulato nei tessuti; e per verità anche gli obesi possono, mediante un opportuno regime dietetico, ed un conveniente metodo di vita, mantenere la loro non comune provvista di sostanza adiposa, entro limiti compatibili con un normale esercizio delle funzioni. — Anche la presenza di gocciole grasse nelle cellule cartilaginee dei fanciulli e degli animali giovani non deve altrimenti considerarsi che quale una semplice infiltrazione: il grasso in questo caso sembra rappresenti il prodotto di un ricambio materiale molto energico e la cui combustione non si effettui con la stessa attività con cui procede il lavorio della scissione donde ha origine il grasso. Questa ipotesi del Cohnheim sarebbe altresì confermata dall'osservazione, che non solo nel rapido accrescimento fisiologico, ma anche nelle neoformazioni morbose a rapido sviluppo si trova accumulato del grasso nei loro elementi cellulari; infatti nei carcinomi, nei sarcomi, e negli encondromi che sogliono sviluppare con grande rapidità, troviamo spesso le loro cellule infiltrate da una quantità più o meno abbondante di goccioline adipose. — Un'altra conferma solenne che l'accumulo del grasso

nell'organismo, e la produzione delle degenerazioni adipose abbiano tra i loro fattori principali un insufficiente afflusso di ossigeno ai tessuti, ci viene parimenti fornita da quella serie di adiposi la cui origine è senza meno dovuta ad influenze anormali, per le quali rimane impedito l'indicato afflusso di ossigeno nelle debite proporzioni, e che non è possibile di vincere, o di emendare per mezzo di compensi fisiologici.

Una delle cause principali di codesto deficiente afflusso di ossigeno è senza dubbio riposta nei disturbi della funzione respiratoria, sia che questi dipendano da una stenosi delle vie respiratorie, sia che abbiano la loro ragione di essere nella impermeabilità dei capillari polmonari in un area più o meno estesa. Ma se si pensa che in affezioni analoghe dello stesso apparato respiratorio, come sarebbero, per esempio, l'enfisema polmonale, e la bronchite cronica dei cifotici, mancano le adiposi, appunto perchè l'organismo riesce o col respiro dispnoico nell' enfisema, o coll' acceleramento del corso del sangue nei rami vascolari, nel caso della bronchite, a bilanciare l'afflusso dell'ossigeno ai tessuti, per lo meno fino a tanto che gli individui conservano a sufficienza le loro forze; sarà necessario di ammettere che nelle affezioni polmonari le adiposi si manifestano solo quando le forze dell'organismo cominciano ad affievolirsi per modo da impedirgli di potere, la mercè de' suoi compensi fisiologici, provvedere al conveniente afflusso di ossigeno ai tessuti. Così pure nelle anomalie generali di nutrizione, come sarebbero le anemie, la perniciosa segnatamente, la clorosi, la leucocitemia, ecc., nelle quali si

riscontrano, come vi dissi, diffuse degenerazioni adipose, si verifica appunto lo stesso caso: non è soltanto la riduzione della cifra della emoglobina che ha luogo in codeste affezioni, che fa diminuire l'afflusso dell'ossigeno ai tessuti, ma è sopratutto lo stato di generale indebolimento, e la riduzione della capacità funzionale degli elementi anatomici che conseguono alle anemie, quello che fa affluire ai tessuti una proporzione di ossigeno minore che nelle condizioni ordinarie. Nell'atrofia gialla acuta del fegato, la cui genesi è tuttavia molto oscura, ma che somiglia grandemente all'avvelenamento acuto per fosforo, non solo havvi aumento nella decomposizione dei materiali albuminoidi, ma una rilevante riduzione dei processi ossidanti nell'organismo: ed infatti, stando alle analisi istituite dal Riess e dallo Schultzen si è trovato che l'urèa viene in gran parte ed anche in totalità rimpiazzata nelle urine, dalla leucina, e dalla tirosina, da corpi cioè che rispetto all'urèa rappresentano il prodotto di metamorfosi regressive degli albuminoidi meno avanzate, essendo dovute ad un grado inferiore di ossidazione degli albuminoidi medesimi.

Vi dirò infine che nella diminuita energia funzionale che si determina in tutti i tessuti della economia col progredire dell'età, abbiamo la ragione del fatto già noto da lungo tempo, cioè che nei vecchi il consumo dell'ossigeno è molto minore che negli adulti, fatto questo che alla sua volta concorre alla produzione di quelle diffuse adiposi che riscontriamo negl'individui in età avanzata. — Tutte queste osservazioni ci spiegano pure abbastanza la grande frequenza delle atrofie grasse che si riscontrano in tutte le

forme cachettiche, in tutte quelle malattie croniche cioè nelle quali gli organi ed i loro elementi cellulari subiscono una più o meno rilevante diminuzione della loro capacità funzionale. Nella tisi pertanto, come in tutti i processi lenti, consuntivi, è precisamente per lo stato cachettico generale che si determina col progredire del processo morboso degenerativo, che si formano e il fegato grasso e quelle altre atrofie adipose, che si riscontrano in consimili casi costantemente; quali atrofie si stabiliscono soltanto allorchè il processo atrofico generale, che spiega il dimagramento del corpo, la scomparsa cioè del grasso dai serbatoi naturali, ha indotto una sensibile alterazione nell'attività funzionale degli organi, perchè è appunto allora che trovansi stabilite nella economia le condizioni che portano alla diminuzione dell'afflusso dell'ossigeno ai tessuti, che è una delle principali ragioni della manifestazione delle atrofie adipose.

Anche per quell'altra serie di cause determinanti una più o meno diffusa degenerazione grassa dei tessuti del corpo e nella quale si comprendono la elevazione della temperatura del mezzo in cui viviamo, l'alcool, ed alcune sostanze venefiche, fra cui è da annoverarsi il fosforo anzitutto, dobbiamo convenire che la loro maniera di agire consiste in ultima analisi nell' impedire o per lo meno nel ridurre direttamente il processo di ossidazione. Rispetto alle temperature elevate aggiungerò, a quanto già vi ho detto in proposito, che in questi ultimi tempi, ripetute ed accurate ricerche hanno dimostrato che gli animali a sangue caldo introducono tanto meno di ossigeno ed espellono tanta minor copia di

acido carbonico, per quanto più è elevata la temperatura dell'ambiente in cui vivono. L'ingrassamento del corpo dei beoni, di coloro infine che abusano degli alcoolici, è sopratutto dovuto all'azione disossidante dell'alcool, sapendosi da lungo tempo che sotto l'uso dell'alcool diminuisce la eliminazione dell'acido carbonico e l'introduzione dell'ossigeno. Rapporto al fosforo vi dirò che le ricerche del Bauer avrebbero dimostrato che nell'avvelenamento acuto con cosiffatta sostanza aumenta la decomposizione degli albuminoidi dei tessuti, mentre l'afflusso di ossigeno e l'eliminazione dell'acido carbonico diminuiscono per modo, che si vedono scendere sì l'uno che l'altro di codesti gas a circa la metà della loro proporzione normale.

La produzione infine delle atrofie grasse locali circoscritte, è anch'essa subordinata alla diminuzione dell'afflusso dell'ossigeno nei tessuti, diminuzione che viene in non pochi casi naturalmente determinata dagli ostacoli che le correnti sanguigne incontrano per le alterazioni cui possono andare soggette le pareti vasali, ostacoli che involgono nel medesimo tempo un difetto di sostituzione dell'albumina consumata, condizione, come vi ho detto, pur essa indispensabile nella produzione delle degenerazioni adipose.

LEZIONE SETTIMA

DEGENERAZIONE MUCOSA E COLLOIDE. — Caratteri fisici e chimici della mucina. — Dove e come si trova nell'organismo in condizioni normali. — In quali tessuti ed in quali circostanze si producono le degenerazioni mucose. — Dei tumori mucosi o mixomi. — Della degenerazione colloidea. — Carattere della sostanza colloide. — Nella glandola tiroidea una limitata metamorfosi colloide ne rappresenta un processo d'involuzione normale. — Nei gradi avanzati costituisce il così detto gozzo. — In quali altri organi può riscontrarsi questa degenerazione. — Effetti derivanti dalla degenerazione mucosa e colloide sulla struttura e sulla funzionalità degli organi e dei tessuti.

DEGENERAZIONE AMILOIDE. — Cosa s'intende in patologia per sostanza amiloide.— Sotto quali apparenze si riscontra nei tessuti del corpo. — Suoi caratteri chimici. — Corpi amiloidi. — In quali tessuti si rinvengono normalmente, ed in quali alterazioni morbose sogliono riscontrarsi. — La degenerazione amiloide può essere circoscritta ad un solo organo, o diffusa in parecchi organi contemporaneamente. — Aspetto dei tessuti degenerati. — L'apparecchio connettivo vasale è la sede pressochè esclusiva della degenerazione amiloide. — Condizioni morbose diverse sotto la cui influenza si produce questa degenerazione. — Decorso della medesima e suoi effetti sulla struttura e sulle funzioni delle parti, e sullo stato generale della economia. — Opinioni diverse dei patologi sulla natura e sulla genesi di questa degenerazione.

DEGENERAZIONE JALINA DEL CONNETTIVO.

Degenerazione mucosa e colloide. — In conseguenza di speciali metamorfosi cui possono andar soggetti gli albuminati che entrano nella composizione dei tessuti, e sopratutto del protoplasma degli elementi cellulari, si producono

talune volte delle sostanze, le quali si presentano sotto lo aspetto di masse gelatinose omogenee e trasparenti, e posseggono una particolare tendenza a rigonfiarsi nell'acqua. La ragione ed il modo onde si producono queste metamorfosi degli albuminati, ci sono completamente sconosciute, e questo a motivo sempre delle nostre insufficienti cognizioni sugli stessi corpi albuminoidi o sulle loro possibili trasformazioni. Tra codesti prodotti di trasformazione degli albuminati, e ve ne hanno probabilmente parecchi, di uno soltanto conosciamo in qualche modo la composizione chimica, e questo è la *mucina*. Si distingue la mucina per la proprietà che ha di rigonfiarsi fortemente nell' acqua: anche attenuata estremamente, forma un liquido tenace, filante e vischioso, che passa difficilmente a traverso il filtro. A differenza delle altre sostanze albuminoidi, si coagula per l'aggiunta dell'acido acetico, ed il coagulo, che sotto il microscopio apparisce come fibroso, non si ridiscioglie in un moderato eccesso dello stesso acido. La mucina viene precipitata pure dall'alcool come l'albumina, ma a differenza di questa, il precipitato della mucina si rigonfia nell'acqua. Nelle condizioni fisiologiche dell'organismo la mucina entra nella composizione dei diversi prodotti di secrezione delle mucose: ad essa viene attribuito l'aspetto gelatinoso e diafano del corpo vitreo, non che quello del tessuto connettivo molle che si trova nell'organismo del feto e del cordone ombellicale, in cui forma la parte principale della così detta gelatina di Warton. Nell'età avanzata si produce la metamorfosi mucosa nelle cartilagini delle sinfisi, e nei dischi intervertebrali. Nei tessuti contenenti mucina che vi ho ora enumerato, codesta sostanza rimpiazza

la sostanza collagena che si rinviene nel tessuto connettivo dell'organismo adulto. Nella formazione dei secreti mucosi ha luogo una metamorfosi degli epiteli che rivestono le mucose e l'interno delle glandole mucipare, e degli epiteli cilindrici segnatamente.

Nello stato patologico dell'organismo dobbiamo distinguere la produzione esagerata del muco che si compie in quelle località nelle quali codesta secrezione si effettua normalmente, e che perciò si riduce ad un aumento della secrezione medesima, dalla produzione della sostanza mucosa, dalla metamorfosi mucosa che si determina nelle parti non cellulari dei tessuti, vale a dire a carico della loro sostanza fondamentale. La semplice esagerazione della produzione del muco l'abbiamo nei catarri acuti e cronici delle diverse mucose. In questo caso ha luogo una incessante proliferazione delle cellule epiteliali, che rimpiazzano quelle che rimasero disfatte per la esagerata formazione del muco. Nella sostanza fondamentale dei tessuti e in quella specialmente del tessuto connettivo, delle cartilagini e delle ossa, la mucina si forma tanto nei processi inflammatori, quanto in condizioni patologiche puramente passive e sopratutto in quei processi che si accompagnano ad una parziale diminuzione della coesione dei tessuti medesimi. Nelle ossa infatti il rammollimento si produce in seguito alla scomparsa dei sali calcarei, come appunto occorre di osservare nell'osteomalacia, nella quale il tessuto fondamentale dell'osso, laddove si trova completamente decalcificato, finisce col ramollirsi e convertirsi in una sostanza mucosa.

La metamorfosi mucosa si riscontra pure in parecchi tu-

mori e sopratutto nell'encondroma e nel cancro. Nelle cisti ovariche, il rivestimento epiteliale che ne tappezza l'intima superficie si vede frequentemente colpito da degenerazione mucosa. Havvi poi un gruppo di tumori qualificato dalla presenza di una considerevole quantità di mucina donde la denominazione di *tumori mucosi*, o *mixomi*, con cui il Virchow li ebbe annoverati nella sua classificazione. In codesti tumori il muco non ha origine dagli epiteli; il muco non trovasi neppure nelle cellule che formano parte della sostanza dei tumori; è la sostanza fondamentale che lo contiene, e che perciò si presenta nell'aspetto omogenea e gelatinosa. In tal caso dunque siccome questa sostanza non può essere il prodotto di una trasformazione del protoplasma albuminoide degli elementi cellulari, deve per necessità provenire dagli strati collageni di cui sono abbondantemente forniti tutti i mixomi indistintamente. I mixomi infatti che appartengono al gruppo dei tumori connettivali, si sviluppano a preferenza da quei tessuti che forniscono colla per mezzo della cottura.

Molto affine alla degenerazione mucosa è la *metamorfosi colloidea*. Eccovi anzitutto i caratteri della sostanza colloide. Viene così designata una sostanza trasparente, priva di colore o debolmente giallastra, della consistenza di una colla gelatinosa, e che sotto al microscopio si presenta quasi completamente omogenea o tutt'al più finamente granulosa. Forma dei globetti molli simili a sagù cotto, e posta a contatto dell'alcool, dell'acido cromico, e di altre sostanze coagulanti si mantiene inalterata: a differenza della mucina non si coagula con l'acido acetico, per la cui azione si rigonfia

invece notevolmente. Chimicamente considerata la sostanza colloide contiene in parte mucina, ma la massa principale è senza meno costituita da uno o forse da più corpi albuminoidi, uno dei quali parrebbe si avvicinasse agli albuminati alcalini, l'altro invece sarebbe insolubile nell'acqua e nell'acido acetico, probabilmente a motivo della presenza di una rilevante quantità di cloruro di sodio. La metamorfosi colloide a differenza della mucosa attacca preferibilmente gli elementi cellulari. Codesta degenerazione sebbene in grado limitato si riscontra in ogni glandola tiroidea, cosicchè devesi ammettere che dessa rappresenti un processo di involuzione normale della stessa glandola. Questo fatto spiega come la glandola tiroidea sia l'organo che a preferenza di qualunque altro presenti questa specie di degenerazione in un grado più o meno rilevante, degenerazione alla quale devesi in gran parte la formazione del così detto *gozzo*. Il gozzo infatti si forma per la distensione dei follicoli glandolari determinata dall'accumulo nei medesimi di una massa omogenea, somigliante al miele o alla colla da falegname: secondo il Virchow questo prodotto colloide non avrebbe origine da trasformazione degli elementi cellulari, come vorrebbe il Birch-Hirschfeld, sibbene da un condensamento consecutivo del prodotto liquido dei follicoli, ricco di albuminato di soda. Masse colloidi le rinveniamo pure in altri organi glandolari e specialmente nella prostata e nella parotide, tanto negli acini quanto nei condotti escretori. Alle volte cosiffatta degenerazione la si riscontra a carico degli epiteli delle mucose e degli endoteli delle membrane sierose e dei vasi sanguigni. La degenerazione colloide spesso determina

negli organi che ne sono attaccati la formazione di cisti semplici o comunicanti tra loro, quando i setti di tessuto connettivo, per la pressione che le masse colloidi esercitano su di essi, si assottigliano e vengono lacerati. Nei reni nello stadio di atrofia della malattia di Bright e specialmente nell'atrofia senile, si formano talvolta delle cisti colloidi, in alcuni casi tanto numerose da vederne il rene completamente gremito. Codeste cisti debbono appunto la loro origine allo accumulo di una sostanza colloide nei canalicoli uriniferi delle piramidi e in quelli della sostanza corticale, o soltanto in questi ultimi. Nelle sezioni del rene, come potete vedere nella Tav. II, Fig. 2ª, codesta sostanza colloide si presenta sotto l'aspetto di masse rotonde, formate da strati finissimi sovrapposti e talvolta in disposizione concentrica, intorno alle quali le pareti dei canalicoli uriniferi si stringono e finalmente si chiudono per modo da dar luogo alla formazione di tante piccole cisti. — Le sostanze colloidi divengono sempre più rigide e consistenti quando la loro formazione rimonta ad un certo tempo e non venne in alcun modo turbata.

Il decorso delle diverse forme di degenerazione che abbiamo ora studiato, varia a seconda dei casi. Nelle mucose la degenerazione mucosa è completamente subordinata allo andamento dell'affezione catarrale. La metamorfosi mucosa della sostanza fondamentale dei tessuti, non altrimenti che la degenerazione colloide, sono da considerarsi quali metamorfosi regressive, le quali spesso, sopratutto nei tumori e nelle cisti, si combinano insieme e si complicano pure alla degenerazione grassa, alla formazione della colesterina, alla

calcificazione, ed alla pigmentazione diffusa uniforme o granulare. Le conseguenze che si determinano a carico dei tessuti colpiti da cosiffatta degenerazione dipendono e dalla estensione e dalla intensità del processo: i rammollimenti mucosi, come la degenerazione colloide inducono nei tessuti uno straordinario difetto di resistenza, di modo che si lacerano con la massima facilità. Nella metamorfosi colloide degli organi glandolari, abbiamo tra i sintomi principali il rilevante ingrossamento dell'organo che si produce come vi ho detto a proposito del gozzo, per la distensione de follicoli dovuta alla rigogliosa formazione della sostanza colloide nell'interno dei follicoli stessi.

Degenerazione amiloide. — È questa una delle più importanti, se non la più importante di tutte le degenerazioni albuminose che occorrono nei tessuti del nostro organismo. Si dà il nome di *sostanza amiloide*, ad una materia albuminoide, la quale si trova nei tessuti ora sotto forma di globuli a strati concentrici, che sono i così detti corpi amiloidi, ed ora semplicemente infiltrata, allo stato di materia amorfa, nei tessuti medesimi. Le sostanze amiloidi si differenziano dalle altre sostanze albuminoidi per la loro speciale maniera di diportarsi con lo jodio e con altre materie coloranti. Sotto l'azione dello jodio la sostanza amiloide acquista alcune volte un colore bleu, simile a quello che ci presenta l'amido combinato con lo stesso reattivo: altre volte lo jodio non produce che una colorazione violacea o rosso bruna, simile a quella che il glicogeno acquista allorchè è trattato con lo stesso jodio; in questo caso se si aggiunge dell'acido solforico, o del cloruro di zinco o di calcio, la colorazione

si cambia in bleu verdastro, o in bleu deciso, come quella che presenta la cellulosa trattata cogli stessi reagenti. Ora siccome la trasformazione delle sostanze albuminoidi normali in materiale amiloide, non si effettua sempre in una maniera completa ed uniforme nello stesso tessuto, accade non di rado che sotto l'azione degli anzidetti reagenti si dà luogo a colorazioni miste, indecise, che lasciano incerti sull'esistenza o meno di una vera degenerazione amiloide. Ma la soluzione di codesto problema istochimico è stata non è molto trovata dal Cornil, col sostituire allo jodio e agli altri reagenti indicati il violetto d'anilina, ossia la metilanilina, sostanza che ha la speciale proprietà di tingere in un bel colore che varia fra il rosa acceso e il violaceo le parti affette dalla degenerazione in discorso, ed in turchino oscuro le sostanze albuminoidi normali, le parti infine che non sono degenerate (V. Tav. II, Fig. 3ª).

Il modo di comportarsi della sostanza amiloide verso lo jodio e l'acido solforico e lo jodio insieme, oltrechè ha un interesse diagnostico di molta importanza, ha fatto credere di poter riportare codesta sostanza per un lato alla colesterina, e per l'altro agl'idrati carbonici. Se non che analisi chimiche, accuratamente istituite, hanno dimostrato che l'amiloide nulla ha di comune con gl'idrati carbonici, e che piuttosto devesi considerare siccome un corpo azotato, che per la sua costituzione chimica si rassomiglia alle sostanze albuminoidi che si trovano nel corpo umano, dalle quali peraltro si differenzia tanto per il suo modo di comportarsi con lo jodio e il violetto di metile, quanto per la sua insolubilità negli acidi cui trovisi unita della pepsina, che è

quanto dire nel succo gastrico; e tutto questo ha portato a concludere che le sostanze amiloidi rappresentano non altra cosa che una materia albuminoide specificamente modificata.

I corpi amiloidi li troviamo in condizioni normali nell'ependima dei ventricoli cerebrali (Virchow) e nel nervo acustico; quali produzioni dovute ai progressi della età li troviamo nel tessuto della prostata (V. Tav. II, Fig. 6ª) e nelle cartilagini, e specialmente nei dischi intervertebrali. Nell'età avanzata li rinveniamo pure ed in gran numero, in diversi punti del midollo spinale, all'intorno del canale centrale, cioè nella sostanza corticale gelatinosa, lungo i vasi nei punti d'ingresso delle radici posteriori e talvolta anche nella sostanza bianca, ma più raramente nella grigia. L'importanza dei corpi amiloidi sotto il punto di vista patologico, è pressochè nulla: codesti corpi si riscontrano di preferenza in quelle condizioni morbose del sistema nervoso centrale, nelle quali ha luogo un aumento della sostanza connettiva, accompagnato ad una proporzionale riduzione della sostanza midollare delle fibre nervose: è perciò che si osservano in tutte le atrofie nervose indistintamente, e sopratutto nell'atrofia del nervo ottico e della retina. Corpi amiloidi si riscontrano pure negli essudati inflammatori, nei trombi sanguigni, e nei focolai emorragici, in quelli del polmone segnatamente. Sono stati parimenti trovati nel tessuto di granulazione, in quello delle cicatrici, nella bile, nel pus, e nei neoplasmi allorchè nella loro sostanza hanno avuto luogo altri processi degenerativi.

Ma oltre ai corpi amiloidi, i quali ci rappresentano sem-

pre il fatto di una degenerazione circoscritta, limitata cioè ad un solo organo, ad una sola parte del corpo, la degenerazione amiloide può pure rinvenirsi sotto forma d'infiltrazione, come un processo localizzato, come una parziale alterazione sia di un organo normale, sia di un qualunque prodotto patologico. Nei reni è stata sopratutto riscontrata la degenerazione amiloide come processo locale: si è pure osservata nei polmoni, e tra i prodotti morbosi si è constatata nei neoplasmi e negli essudati inflammatori i quali si trasformano in corpi omogenei, capaci di fornire tutte le reazioni conosciute della sostanza amiloide. I cilindri jalini che si producono nell'interno dei canalicoli del rene colpito da infiammazione, e per speciali metamorfosi degli epitelii e dei prodotti di essudazione, dopo una lunga permanenza nei canalicoli anzidetti, acquistano non di rado le note caratteristiche della degenerazione in discorso.

Nella maggior parte dei casi peraltro la degenerazione amiloide si presenta quale un'affezione generale o per meglio dire diffusa contemporaneamente in un numero più o meno grande di organi e di tessuti del corpo. In quelle parti di tessuti che sono affette da codesta degenerazione, si trova una sostanza splendente, che fornisce alle parti un aspetto decisamente cereo o lardaceo, donde il nome di *degenerazione cerea lardacea*, con cui venne pure designata dagli anatomo-patologi questa lesione nutritiva dei tessuti del nostro organismo. Cosiffatta sostanza ha una consistenza abbastanza considerevole e resiste a qualsivoglia influenza chimica, tanto patologica che fisiologica, per es., come già vi ho accennato, all'azione dissolvente del succo gastrico.

La degenerazione amiloide si riscontra di preferenza nell'apparecchio connettivo vasale e precisamente nelle pareti dei vasi sanguigni, e sopratutto delle piccole arterie, delle quali sono ordinariamente affette la tunica intima e la media; ne vengono facilmente presi anche i capillari, più raramente le pareti delle vene. Nei casi più gravi si può constatarla nei piccoli vasi di tutti gli organi del corpo, ma questo è piuttosto raro a verificarsi, osservandosi codesta degenerazione nella massima parte dei casi, limitata agli organi contenuti nel ventre, e sopratutto nella milza, quindi nel fegato e nei reni, dopo i quali per ordine di frequenza la si riscontra nelle intestina, nelle glandole linfatiche, nelle capsule surrenali, nell'omento e nel mesenterio. In alcuni di codesti organi invece di essere attaccato il tessuto connettivo-vasale, lo è a preferenza lo stroma connettivale. Nelle glandole linfatiche e nella milza per esempio, secondo l'Eberth, la degenerazione colpisce anzitutto il sistema trabecolare ; e nei muscoli striati stando alle osservazioni di Ziegler, è per lo più affetto il perimisio interno ed il sarcolemma. Secondo la maggior parte degli autori, negli organi glandolari, tanto le cellule parenchimatose, quanto gli elementi epiteliali sarebbero la sede principale della degenerazione amiloide. Dalle osservazioni dello Ziegler invece risulterebbe che tanto nel fegato, come nei reni e nelle glandole mucipare, gli elementi cellulari andrebbero affatto esenti dalla degenerazione in discorso, e rimarrebbero invece schiacciati, ed atrofizzati dalle zolle amiloidee che si formano nello spessore delle pareti dei capillari sanguigni e precisamente nel tessuto periendoteliale. Cosiffatta opinione

dello Ziegler, che io divido pienamente per le mie proprie osservazioni, sarebbe pur confermata dai risultati delle ricerche del Wagner, dell'Eberth, e dell'Heschl, i quali tutti convengono nel ritenere come sede della degenerazione amiloide i tessuti di sostanza connettivale.

L'etiologia della degenerazione amiloide ci prova come essa debbasi nella massima parte dei casi riferire a disturbi generali del processo di nutrizione. Questa degenerazione infatti si produce nel decorso di parecchie malattie croniche e come conseguenza di quello stato cachettico che suole in esse verificarsi. La tubercolosi cronica e quella dei polmoni segnatamente, è la malattia nel cui decorso si osserva con la massima frequenza la degenerazione amiloide diffusa a parecchi organi del corpo. Dopo la tubercolosi un contingente abbastanza ragguardevole di casi ci viene fornito dalla sifilide costituzionale. Un'altra ragione efficiente e non meno attendibile è riposta nei lunghi processi suppurativi, negli ascessi cronici e sopratutto nelle suppurazioni del tessuto osseo e delle articolazioni, e di quelle in particolare d'indole scrofolosa. La degenerazione amiloide vedesi pure non di rado associata alla leucocitemia, alle intermittenti ribelli, alla dissenteria cronica ed alla gotta: molto raramente si accompagna alla cachessia indotta dall'esistenza nell'organismo di neoplasmi cancerosi o sarcomatosi. Oltracciò devesi pure sapere come si diano talune volte dei casi nei quali si riscontra una diffusa degenerazione amiloide senza che riesca di riportarla ad una qualsiasi affezione generale.

La degenerazione in discorso si stabilisce molto lentamente, cionondimeno perchè possa determinarsi basta la

presenza di un focolaio purulento che rimonti a sei o quattro mesi. Il Cohnheim ne ha descritto un caso che si produsse in tre mesi: e questo è il solo fatto che si conosca finora di una così rapida degenerazione amiloide.

Non è facile determinare con precisione gli effetti che si producono da cotesta degenerazione sulle funzioni degli organi che ne sono colpiti, in quanto che si riscontra quasi sempre in individui affetti da una qualche malattia generale e le cui conseguenze sulla funzionalità degli organi degenerati, si possono facilmente confondere con quelle risultanti dalla stessa degenerazione. Ad ogni modo i disordini funzionali più rilevanti che possono osservarsi in consimili circostanze, sono per lo appunto quelli che derivano dalla degenerazione delle pareti vasali. Ed infatti la degenerazione amiloide delle arterie e dei capillari e le consecutive alterazioni della loro permeabilità, non possono non determinare una diminuzione dell' afflusso del sangue arterioso, e delle correnti dei liquidi nutritizi; oltracciò è pure da calcolarsi la compressione che subiscono i capillari linfatici e le cellule glandolari, per l'ispessimento delle pareti dei vasi sanguigni; fatti tutti che ci rendono abbastanza conto dei rilevanti disturbi di nutrizione cui debbono andar soggetti gli organi colpiti dalla degenerazione in discorso. I tessuti connettivi restano permanentemente alterati dalla degenerazione amiloide, poichè essendo la sostanza amiloide difficilmente solubile, non può essere asportata dalle correnti esosmotiche: a motivo dei durevoli disturbi della circolazione sanguigna gli epiteli vanno facilmente soggetti a degenerazione adiposa, o cadono atrofizzati per la compressione operata su di essi

dall' ingrossato stroma dell' organo degenerato. Il fegato amiloideo contiene sempre cellule epatiche deformate ed atròfiche, ed assai frequentemente cellule degenerate in grasso. Nei reni la metamorfosi grassa dell' epitelio è un fatto comunissimo ad osservarsi. Nella milza e nelle glandole linfatiche gli elementi cellulari restano parimenti distrutti per degenerazione grassa e per atrofia. Nei muscoli l'aumento della massa amiloide nel connettivo interstiziale provoca l'atrofia delle fibre. — Le conseguenze poi che si producono a carico dello stato generale dell' organismo, come sarebbero l'anemia, l'idroemia, ed il marasmo, si spiegano con le alterazioni funzionali del fegato, della milza e delle glandole linfatiche, che sono come sapete gli organi ematopoietici per eccellenza, gli organi cioè destinati al rinnovamento e alla formazione degli elementi costitutivi del sangue. La degenerazione amiloide dei reni ci spiega, oltre la metamorfosi grassa degli epiteli, anche la comparsa dell'albuminuria, donde gli edemi e le raccolte idropiche cavitarie più o meno copiose. — Rapporto agli esiti di codesta degenerazione si può ritenere che quando è pervenuta ad un grado tale da poter essere diagnosticata con tutta sicurezza, il risultato è quasi sempre funesto; nei gradi lievi, non è impossibile che le parti degenerate possano ritornare nelle condizioni normali, ben inteso quante volte si risolva definitivamente il processo morboso generale, il processo primitivo sotto la cui influenza si è prodotta la degenerazione amiloide.

Rispetto alla natura del processo onde si produce cosiffatta degenerazione, varie sono le opinioni dei patologi. Pa-

recchi autori e fra questi il Virchow, il Rindfleisch e lo Ziegler, tendono ad ammettere che la sostanza amiloide venga trasportata ai tessuti per mezzo degli umori nutritizi, e per modo che i tessuti ne rimarrebbero più o meno uniformemente infiltrati. È perciò che il Virchow ed il Rindfleisch annoverano codesta alterazione nutritiva dei tessuti, tra le infiltrazioni anzichè tra le vere degenerazioni. Virchow la considera come un'alterazione dei tessuti nella quale questi si caricano direttamente di una sostanza che reagisce con lo jodio, e di cui s'impregnano a poco a poco nella stessa guisa che nella infiltrazione calcarea i tessuti restano compenetrati dai sali terrosi. Il Rindfleisch parimenti ritiene come un fatto molto verosimile, che uno dei corpi albuminoidi che fan parte dei liquidi nutritizi, si arresti nell'attraversare i tessuti e vi si depositi sotto forma solida. Secondo il Wagner poi la degenerazione amiloide si dovrebbe piuttosto considerare quale una metamorfosi regressiva degli albuminoidi, e la sostanza amiloide probabilmente quale un corpo di mezzo tra gli albuminoidi ed i grassi e la colesterina. La questione peraltro che mal si riuscirebbe a risolvere, nella ipotesi della infiltrazione ammessa dal Virchow e dal Rindfleisch sarebbe quella della maniera di originarsi, e della sede di formazione della sostanza amiloide. Non possiamo infatti affermare che si formi nel sangue, poichè anche nelle più gravi e diffuse degenerazioni amiloidi dei tessuti del corpo, non si è mai trovata nel sangue la benchè minima traccia della sostanza in discorso. Si potrebbe credere che si formasse in un qualche organo e da questo si riversasse nel torrente

circolatorio, e questa ipotesi potrebbe in certo modo essere avvalorata dal fatto della quasi costante apparizione iniziale dell'alterazione nella milza. Ma si oppone a questa interpretazione la stabilità della sostanza amiloide, e quindi la impossibilità di poter dimostrare la penetrazione della medesima nelle vie del circolo sanguigno o linfatico. D'altronde anche il modo nel quale trovasi distribuita la degenerazione amiloide non parla certamente in favore della derivazione di codesto materiale dai liquidi nutritizi e della sua infiltrazione nei tessuti del corpo: infatti se così avvenisse, noi dovremmo trovare codesta degenerazione uniformemente diffusa nella sostanza degli organi e pressochè di tutti gli organi indistintamente; mentre invece non solo vediamo anche nei casi gravi e di estesa degenerazione, affetti un certo numero di organi e risparmiati tutti gli altri, ma vediamo sopra un medesimo organo, attaccata una parte soltanto, e l'altra completamente esente dall'alterazione: nella milza per es., la degenerazione alle volte si vede limitata ai soli follicoli, altre volte alle pareti dei capillari: lo stesso fatto occorre nei reni, nei quali ora si veggono presi i soli glomeruli, ed ora soltanto i vasi retti delle piramidi midollari; possiamo anzi asserire che l'uniformità della infiltrazione che si dovrebbe avere necessariamente nella ipotesi della provenienza del materiale amiloide dal sangue, manca non di rado sopra la stessa parte del tessuto o dell'organo che la presenta; nei reni, per es., quando l'alterazione è di mediocre intensità, si veggono non pochi glomeruli risparmiati, e sopra uno stesso glomerulo risparmiate pure alcune delle anse vascolari che lo formano. Ed

è appunto in seguito di cosiffatte osservazioni che il Cohnheim crede di dover riguardare il processo della degenerazione amiloide, siccome un'alterazione locale, un' alterazione cioè che si stabilisce nella stessa località in cui si riscontra, tuttochè determinata da cause generali e prodottasi per una metamorfosi degli albuminoidi preësistenti nei tessuti. Con questo concetto, che sembrami il più verosimile, possiamo facilmente renderci conto del grado più o meno avanzato della degenerazione che ci può essere presentato da uno stesso tessuto, e delle gradazioni di colore che vengono prodotte dai reattivi della sostanza amiloide sulle diverse parti del tessuto medesimo; si comprende infatti molto bene che le varie fasi di transizione tra l'albumina ordinaria, e la materia amiloide perfetta, debbano corrispondere ad altrettanti gradi della degenerazione medesima, che i reagenti ci dimostrano con le differenti graduazioni di colorito che si manifestano nelle parti nelle quali si va svolgendo cosiffatto processo degenerativo. Cionondimeno per quanto verosimile possa essere questa ipotesi del Cohnheim, restiamo sempre nella ignoranza la più completa circa le intime condizioni in forza delle quali la albumina dei tessuti diviene indigeribile, si trasforma cioè in sostanza amiloide.

Degenerazione jalina del connettivo. — Il tessuto connettivo e sopra tutto il tessuto connettivo-vascolare va pure soggetto ad un'altra forma di degenerazione che per le sue apparenze esteriori rassomiglia molto alla degenerazione amiloide, dalla quale peraltro differisce essenzialmente non avendo con questa comuni le speciali reazioni

con lo iodio e i colori di anilina. Codesta degenerazione distinta coll'epiteto di *jalina*, a motivo della diafaneità che presentano i tessuti affetti, si riscontra principalmente nell'avventizia delle arterie, che si mostra perciò trasformata in un tessuto diafano e splendente. L'acqua non altera menomamente il tessuto che ha subito cosiffatta degenerazione, lo iodio lo colora in giallo pagliarino, l'etere e il cloroformio non dispiegano su di esso veruna azione. Secondo le ricerche del Wieger è stata a preferenza riscontrata nei vasi del cervello e delle glandole linfatiche: oltre che nei vasi sanguigni questa degenerazione jalina è stata pure osservata nello stroma di certi tumori, nelle iperplasie inflammatorie, specialmente in quelle prodotte da sifilide congenita, e nelle membrane connettivali amorfe, per es., nelle membrane vitree dell'occhio. — Nulla si conosce finora rapporto alla natura e alla genesi di codesta alterazione: si crede da taluni che i disturbi circolatori e i processi flogistici possano determinarla (Wieger).

LEZIONE OTTAVA

INFILTRAZIONI PATOLOGICHE DEI TESSUTI.

DELLA INFILTRAZIONE CALCAREA. — I sali inorganici, che fan parte della costituzione chimica dei nostri tessuti, sono indispensabili per mantenerne integra la funzionalità e la struttura. — La deficiente e la eccessiva assimilazione dei sali terrosi conducono inevitabilmente ad alterazioni chimiche e morfologiche dei tessuti. — Il processo morboso della rachitide e della osteomalacia si basa essenzialmente sulla deficiente assimilazione dei sali calcarei per parte del tessuto osseo. — Caratteri anatomici ed istologici delle ossa rachitiche ed osteomalaciche. — Patogenesi della rachitide e della osteomalacia, e differenti opinioni addotte in proposito dai patologi. — Fatti ed argomenti che portano a rifiutare la ipotesi del Cohnheim sulla genesi della osteomalacia. L'eccessiva assimilazione dei sali terrosi conduce alla calcificazione dei tessuti. — Infiltrazioni calcaree fisiologiche. — Calcificazioni patologiche. — Loro caratteri istologici e macroscopici. — Le calcificazioni non debbono esser confuse con la ossificazione dei tessuti. — In certi tessuti le calcificazioni rappresentano un fatto di involuzione naturale dovuto ai progressi dell'età. — In quali tessuti si riscontrano di preferenza le infiltrazioni calcaree. — Ipotesi varie sulla genesi delle calcificazioni. — Nessuna di queste spiega plausibilmente il fenomeno.

INFILTRAZIONE URATICA. — Significato degli urati amorfi nei reni dei neonati, e loro importanza nella medicina legale. — Diatesi urica o urocrasia. — Reumatismo e gotta. — Infiltrazioni uratiche nella gotta. — Eccesso di acido urico nel sangue dei gottosi. — Sperimento del Garrod per dimostrarlo. — Ragioni e cause della produzione eccessiva dell'acido urico nell'organismo dei gottosi.

Signori,

La sostanza proto-plasmatica degli elementi anatomici trovasi non di rado alterata più o meno gravemente dalla

penetrazione e dall'accumulo di materiali eterogenei apportati in essa dal sangue. Le alterazioni che si producono a questo modo nei tessuti dell'economia si comprendono sotto il generico nome di *infiltrazioni* che si differenziano in varie forme distinte, a seconda del materiale penetrato nella sostanza degli elementi anatomici. Incominciamone lo studio da quello della *infiltrazione calcarea* detta pure, *calcificazione* o *pietrificazione* dei tessuti, col quale studio passeremo in rassegna una parte importante della patologia dei componenti inorganici degli stessi tessuti.

Infiltrazione calcarea. — Nella fabbrica del corpo umano entra, come ben sapete, una rilevante quantità di sali inorganici, i quali, mentre si trovano in proporzioni diverse nei differenti organi e tessuti del corpo, si trovano in una quantità percentuale presso a poco eguale in uno stesso organo, in uno stesso tessuto. Non havvi alcun dubbio che questi principii inorganici siano indispensabili a mantenere la struttura e la funzionalità degli organi e dei tessuti, non altrimenti che lo sono le sostanze organate. È perciò che anch'essi vanno soggetti ad un processo continuo di ricambio per mezzo del quale vengono trasformati e quindi eliminati dall'organismo, e nel tempo stesso incessantemente rimpiazzati da nuovi ed identici principii, che sono intromessi nell'organismo con gli alimenti. Per la conveniente nutrizione di tutti i tessuti è necessario sia introdotta una quantità sufficiente, tanto di sali alcalini, quanto di sali terrosi. Mancando gli uni o gli altri, od entrambi, od essendo assimilati in quantità eccessiva, la costituzione chimica e morfologica dei tessuti ne rimane necessariamente

pregiudicata. L'assimilazione pertanto dei sali terrosi deve essere studiata sotto due opposti punti di vista: sotto quello cioè della deficiente assimilazione, e sotto l'altro dell'assimilazione eccessiva, che è appunto la ragione della infiltrazione calcarea, che ci è dato constatare in un gran numero di organi e di tessuti della economia.

Rapporto alla deficiente assimilazione per evitare inutili ripetizioni, debbo rimandarvi alle mie lezioni di etiologia (1), e precisamente a quelle che trattano dell'influenza dell'alimentazione sulla salute dell'uomo e degli animali, nelle quali troverete addotti parecchi argomenti di fatto e sperimentali, che vi mostreranno con la massima evidenza la necessità della intromissione dei sali alcalini e terrosi nell'organismo, per mantenere la integrità della costituzione dei differenti tessuti, e i danni non lievi che possono risultare a carico della salute, dalla sottrazione o dalla diminuzione delle sostanze saline nell'alimentazione. Mentre però mi risparmio di tornare su codesto argomento, non posso qui non entrare in maggiori dettagli intorno ad un gruppo di malattie il cui processo, la cui ragione fisiopatologica consiste precisamente nella imperfetta assimilazione dei sali inorganici e dei sali terrosi segnatamente. Io intendo alludere alla *rachitide* e alla *osteomalacia.*

La rachitide suole manifestarsi nella infanzia, in quel periodo cioè della vita in cui lo scheletro, come tutte le altre parti dell'organismo, si trova in via di sviluppo e di accresci-

---

(1) V. Parte 2ª, Lezione 19ª, pag. 413.

mento. In questa malattia non si tratta già di un processo di rammollimento delle ossa, come un tempo si credeva, ma trattasi dell'alterazione o meglio del pervertimento di quel processo nutritivo, alla regolarità del quale è dovuto quello stato di compattezza e di solidità che le ossa debbono avere naturalmente. Ora il pervertimento di cosiffatto processo ha per conseguenza la formazione di un osso più o meno imperfetto, risultando costituito da un tessuto che non contiene affatto sali terrosi, o ne ha in proporzione molto minore di quella che trovasi nel tessuto osseo normale. Questo tessuto osseo imperfetto è quello che dagli anatomo-patologi viene designato col nome di *osteoide*, che nella rachitide trovasi tanto sui limiti dell'epifisi, quanto al disotto del periostio, in quelle parti cioè dello scheletro nelle quali dovrebbe naturalmente formarsi ed accumularsi nuova e perfetta sostanza ossea.

Nella osteomalacia, ossia nel rammollimento delle ossa propriamente detto, le ossa già completamente e perfettamente formate ed aventi perciò tutta la durezza e solidità fisiologica, si trovano in più punti completamente spoglie dei loro sali calcarei, e costituite da un tessuto molle che per l'osservazione microscopica si mostra striato concentricamente e fornito di vestigia di cellule, o tutto al più di cellule scarse, isolate, punto caratteristiche, con singoli prolungamenti più o meno visibili. Codesta sostanza fondamentale priva di sali calcarei, prescindendo naturalmente dal numero e dalla configurazione delle cellule ossee, presenta quindi quelle stesse apparenze e quella stessa maniera di comportarsi verso i reagenti, e le materie coloranti, che presenta

il tessuto osseo artificialmente spogliato dei suoi sali calcarei per mezzo di un acido.
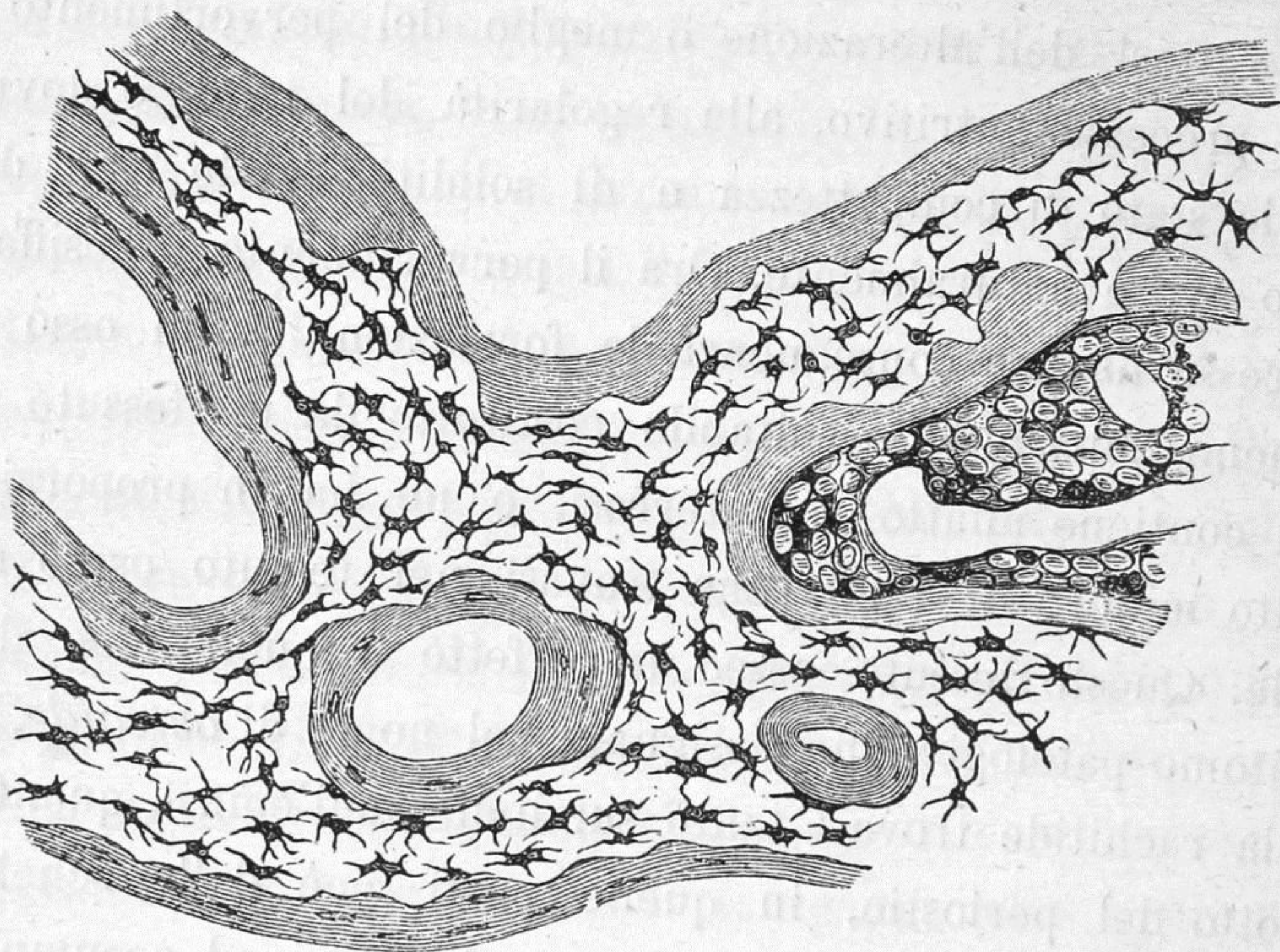
Fig. 4a. — Taglio trasversale di una costola deformata dall'osteomalacia. Ingr. 300 diametri (Rindfleisch).

In seguito di cosiffatte alterazioni istologiche e chimiche le ossa, tanto nella rachitide quanto nella osteomalacia, perdono la loro consistenza e la loro solidità e si rendono sempre più impotenti a sostenere il peso delle parti che gravitano su di esse, e a resistere alle trazioni dei muscoli che vi si impiantano, donde la produzione a carico delle ossa stesse, ora di sole flessioni e di svariatissime deformazioni, ed ora pure di vere fratture, o d'infrazioni (fratture incomplete) che si accompagnano alle flessioni. Nella osteomalacia le fratture si producono facilmente in quei punti dello scheletro, nei quali la sostanza corticale si è notevolmente assottigliata, ma non è del tutto scomparsa; ed infatti per determinarle basta il più piccolo urto, o un brusco e forzato movimento dell'arto. Ma siccome questa pronunziata atrofia

della sostanza corticale contenente calce, non si verifica che nei gradi inoltrati della malattia e non in tutte le ossa ammalate ad un tempo, è allora soltanto che si troveranno flessioni e fratture, sia sopra un medesimo osso, sia sopra ossa diverse. Verificandosi quindi le fratture unicamente pei progressi della malattia e precisamente pei progressi della decalcificazione, non sembra punto giustificata la distinzione dell'osteomalacia in due forme diverse, che fu proposta dal Kilian, a seconda della pieghevolezza e della fragilità delle ossa, la distinzione cioè di una *Osteom. flexilis* o *cerea*, e di un *Osteom. fracturosa.* Trattasi in ambedue i casi di uno stesso ed identico processo, ed è soltanto l'avanzato grado di riduzione della sostanza calcarea delle ossa, che ne rende possibili le fratture. Ed infatti quei casi nei quali occorrono soltanto delle fratture e non flessioni e deformazioni delle ossa stesse, spettano ad altre forme di atrofia delle ossa, e specialmente a quella che si verifica nell'età avanzata, e che è stata pure designata, ma impropriamente a mio avviso, sotto il nome di *osteomalacia senile.* In codesta forma difatti non havvi punto rammollimento del tessuto osseo; le ossa divengono facilmente fratturabili sotto le più lievi azioni traumatiche, poichè trovasi in esse notevolmente diminuita tanto la sostanza compatta, quanto la sostanza spugnosa, le cui trabecole assottigliate si trovano ripiene di tessuto midollare adiposo. In questo caso pertanto la fragilità delle ossa non devesi riferire ad altro che alla cessazione completa di ogni nuova formazione fisiologica di tessuto osseo, che è quanto dire all'atrofia progressiva del tessuto medesimo, che è un fatto d'involuzione naturale, una parte fenomenica di

quel marasmo generale dei tessuti del corpo, che è unicamente dovuto ai progressi dell'età. L'osteomalacia propriamente detta si osserva al contrario in individui giovanissimi, e tanto nell'uomo, che in talune specie di animali, per es., nelle capre, nelle vacche, nelle giraffe, ecc. Esordisce con dolori terebranti e laceranti che han sede in quasi tutte le ossa, dolori che si mitigano nella giacitura orizzontale e si esasperano ad ogni più lieve movimento della persona. In alcuni casi codesti dolori sono accompagnati dalla febbre, che presenta un tipo ora remittente ed ora intermittente. In questa forma di alterazione nutritiva dello scheletro al posto del tessuto osseo tipico preesistente si trova, come già vi ho detto, un tessuto osseo decalcificato, il quale non si riscontra, come nella rachitide sui limiti dell'epifisi e al di sotto del periostio, sibbene nell'interno dell'osso ben formato, e precisamente nei dintorni dei canalicoli Haversiani. Alcune volte si rinviene il midollo delle ossa affette in uno stato di pronunziata iperemia, condizione codesta, che secondo alcuni, come vi dirò in appresso, parrebbe potesse contribuire a rendere più facile e pronta la decalcificazione del tessuto osseo normale.

Da quanto vi ho detto finora intorno ai caratteri anatomici ed istologici della rachitide e della osteomalacia, risulta un fatto che non può essere revocato in dubbio da alcuno, ed è che tanto nell'una che nell'altra, il tessuto osseo fondamentale diviene incapace ad assimilare come dovrebbe, i sali terrosi che debbono far parte della sua costituzione normale. E questo fatto è stato pure confermato dalle numerose analisi chimiche che si sono istituite sulle ossa ra-

chitiche ed osteomalaciche, e per le quali si è potuto constatare una più o meno rilevante diminuzione dei principii inorganici delle ossa, la cui quantità si è trovata ridotta della metà e persino di un terzo, rispetto a quella che contengono nelle condizioni ordinarie. Le indagini chimiche hanno pure dimostrato che nella osteomalacia la sostanza fondamentale delle ossa non presenta molte volte veruna alterazione; in alcuni casi però non è più capace di convertirsi in gelatina, mediante l'ebullizione. Questo stesso fatto è stato verificato dal Marchand per le ossa rachitiche.

Rispetto alla patogenesi di cosiffatte alterazioni dello scheletro comincierò dal dirvi che nella osteomalacia si ritiene da non pochi patologi che il processo consista in una vera spogliazione del tessuto osseo dei suoi sali calcarei, vale a dire che laddove si ritrova l'alterazione osteomalacica, quivi esistesse in precedenza un tessuto osseo normale, completamente formato, ed al quale in forza di uno speciale lavorio patologico siano stati sottratti i sali terrosi. Si ritiene perciò, secondo codesta ipotesi, come già vi ho accennato, che il processo osteomalacico, sia in certo modo analogo a quello di privazione artificiale dei sali calcarei, che suole ottenersi per mezzo di un acido allo scopo di agevolare l'esame microscopico delle ossa. Questa ipotesi si accorderebbe con l'idea emessa dall'Heitzmann circa la presenza dell'acido lattico nel sangue degli individui affetti da osteomalacia, e la dissoluzione dei sali calcarei delle ossa che verrebbe da esso operata; idea che troverebbe d'altronde un valido appoggio nei risultati delle ricerche chimiche isti-

tuite dal Weber, dallo Schmidt, dal Drivon, dal Moers e dal Munch, i quali tutti sarebbero pervenuti a constatare reazione acida nel midollo delle ossa degl'individui morti in seguito di osteomalacia, e a dimostrare che l'acidità era precisamente dovuta alla presenza dell'acido lattico nello stesso midollo. Ma l'idea dell'Heitzmann sebbene si affermi pure basata sopra fatti sperimentali, assicurando egli di di aver prodotto l'osteomalacia negli erbivori, mediante una prolungata somministrazione di acido lattico, e nei carnivori quando erano già affetti da rachitide, l'idea dell'Heitzmann è contraddetta non solo da altre prove sperimentali, ma ancora da osservazioni raccolte nel campo della clinica. Si hanno infatti gli sperimenti dell'Heiss che la dimostrano completamente infondata: somministrò questi per 308 giorni di seguito ad un piccolo cane, 7 grammi e 4 decigr. di acido lattico al giorno, senza riuscire ad indurre la benchè minima alterazione a carico delle ossa. Abbiamo poi le osservazioni fatte sui diabetici curati per lunghi mesi con dosi abbastanza generose di acido lattico, che si somministra quale un valido coadiuvante della cura dietetica del diabete, e dalle quali risulta non essersi mai prodotta dall'uso dell'acido lattico, veruna alterazione a carico dello scheletro, che accennasse ad una qualsiasi diminuzione di consistenza e di solidità delle ossa. — Il Cohnheim nega l'esistenza di qualunque acido nelle ossa osteomalaciche, affermando essere affatto impossibile che il sangue e gli essudati del corpo umano vivente divengano acidi, poichè l'acidità del sangue non sarebbe punto compatibile con la vita. Egli quindi ritiene come molto probabile che nella osteomalacia abbia luogo

semplicemente un copioso riassorbimento di tessuto osseo perfetto, e questo avvenga per opera dei mieloplassi, delle cellule giganti (osteoclasti di Kölliker), tenuto conto specialmente dello stato iperemico del midollo, constatato, come vi ho detto, in molti casi di osteomalacia; e che invece del tessuto osseo ordinario, al posto di quello che è stato riassorbito, si formi una sostanza ossea fondamentale completamente sfornita di sali calcarei. — Nella rachitide si avrebbe presso a poco lo stesso fatto; cioè a dire che nelle parti dello scheletro nelle quali dovrebbe formarsi tessuto osseo normale, si produce invece, come vi ho detto, un tessuto osteoide, un tessuto costituito da sostanza organica collagena, che è la sostanza fondamentale dell'osso normale, ma quasi totalmente sprovvisto di sali calcarei.

Mettendo per ora in disparte ogni discussione sul merito della ipotesi di Cohnheim, circa il modo con cui nell'osteomalacia sarebbe riassorbito il tessuto osseo normale, il fatto culminante e che non può negarsi da alcuno, come già vi accennai, è quello appunto della deficienza più o meno completa dei sali calcarei nel tessuto osseo di nuova formazione tanto nell'osteomalacia, quanto nella rachitide. Ora per ispiegarci codesto fatto non abbiamo di fronte che due sole interpretazioni, due sole ipotesi : o esiste nella sostanza fondamentale dell'osso neoformato una incapacità a combinarsi coi sali inorganici e a fissarli, che è quanto dire una manchevole attività assimilativa nelle cellule ossee; ovvero esiste un difetto più o meno rilevante di codesti sali nel materiale di nutrizione che affluisce al tessuto osseo, vale a dire nel sangue circolante. — Rispetto alla prima di

queste interpretazioni dobbiamo subito confessare non esservi alcun fatto per il quale sia possibile dimostrare che le cellule ossee, ad onta che nei liquidi nutritizi si trovi una sufficiente proporzione di sali terrosi, siano per loro stesse incapaci ad assimilarli, e a produrre per conseguenza un tessuto osseo normale. Riguardo alla seconda interpretazione esistono fatti numerosi e ben constatati i quali verrebbero a dimostrare come la deficienza dei sali calcarei nelle sostanze alimentari, e per conseguenza nel sangue, se non è la sola ed unica, è senza meno la principale ragione della manifestazione della rachitide e della osteomalacia tanto negli uomini che negli animali. Di codesto fatto io già ho tenuto parola nelle lezioni di etiologia (Lez. 19ª), ma per meglio dimostrarvi come la manchevole introduzione dei sali terrosi nell'organismo sia la precipua ragione delle affezioni in discorso, voglio addurvi ancora qualche altra prova desunta tanto dalla patologia umana, quanto dalla medicina veterinaria. Il Roloff ha ripetutamente osservato che gli agnelli rimangono facilmente affetti dalla così detta *paralisi*, malattia che negli animali corrisponde a quello che è la rachitide nella specie umana, quante volte vengano allattati da madri, alle quali sia somministrato un foraggio povero di sali calcarei. Ed una controprova di codesto fatto fu data dallo stesso Roloff e da altri, liberando gli armenti dall'anzidetta paralisi, col solo migliorare le condizioni del nutrimento delle madri, ossia col fornire alle medesime dei foraggi più largamente provvisti di sali calcarei. Tra gli esperimenti istituiti in proposito, niuno è più convincente di quello fatto in alcuni serragli sopra dei gio-

vani leoni e leopardi, nei quali si riuscì a determinare la rachitide, nutrendoli con sola carne, cioè con carne completamente separata dalle ossa. Nella specie umana il nesso etiogenico esistente tra lo sviluppo di questa malattia, ed un'alimentazione povera di sali terrosi, non è meno dimostrato: una prova comunissima si è il vedere la rachitide di gran lunga più frequente tra i fanciulli delle classi indigenti, nella cui alimentazione sogliono difettare quasi del tutto la carne ed il latte, ed abbondare invece le sostanze vegetali, e quelle massimamente povere di sali calcarei, come sarebbero appunto i pomi di terra di cui i poveri fanno dappertutto un consumo larghissimo. Una controprova del fatto in discorso l'abbiamo pure per la rachitide umana nella guaribilità della malattia, quando si fornisce ai fanciulli un'alimentazione opportuna, e si sottopongono contemporaneamente all'uso medicinale dei sali calcarei e dei fosfati segnatamente.

Vi ho detto che la deficiente introduzione dei sali calcarei nell' organismo, si deve ritenere come la principale, ma non come l'unica ed esclusiva cagione della rachitide e della osteomalacia. Per la rachitide infatti le ricerche anatomiche le più sottili ed accurate, hanno già da lungo tempo dimostrato che l'essenza della medesima trovasi non solo riposta in una diminuzione dei sali terrosi nelle ossa, sibbene in una speciale irritazione dello stesso tessuto osseo, sulla qual cosa il Wegner avrebbe in questi ultimi tempi fornito anche delle prove sperimentali. Infatti, somministrando egli per lungo tempo a degli animali piccole dosi di fosforo, che ha la proprietà di esercitare una speciale azione irri-

tativa sul tessuto osseo, e sottraendo, o diminuendo in pari tempo la calce dall'alimentazione, sarebbe riuscito a determinare in codesti animali lo sviluppo della rachitide. Si può quindi ammettere con molta probabilità di vero, che mediante una incongrua alimentazione, vengano intromessi nell'organismo degli stimoli di azione identica a quella del fosforo, ovvero, ciò che è anche più probabile, che codesti stimoli si formino nell'organismo medesimo sotto l'influenza di una imperfetta alimentazione, di maniera che esistendo codesti stimoli e difettando in pari tempo la calce negli alimenti, o restandone impedito l'assorbimento per parte delle intestina, si avrebbero tutte le condizioni necessarie per lo sviluppo della rachitide. Nulla peraltro di positivo conosciamo sulla natura di codesti stimoli che opererebbero sul tessuto osteogenico nella maniera stessa del fosforo. Secondo l'Heitzmann, anche per la rachitide sarebbe l'acido lattico, idea che sarebbe in certo modo appoggiata dal fatto della prevalenza di quest'acido nell'organismo dei rachitici, essendo stato dimostrato nelle urine dei medesimi, dalle analisi del Gorup-Besanez, del Marchand e del Lehmann, non che dal sapersi come non manchino occasioni nei bambini, ad una facile formazione di questo medesimo acido lungo il tratto digerente. Infatti il latte e le zuppe di farina o di patate e le altre decozioni di amilacei che vengono non di rado somministrate in sostituzione del latte materno, sono una ricca sorgente per la formazione dell'acido anzidetto, specialmente quando già esiste un catarro intestinale, o questo si produce sotto la stessa incongrua alimentazione. L'ipotesi dell'Heitzmann merita tuttavia di essere confer-

mata, purnondimeno è molto probabile che stimoli abnormi sul tessuto osteogenico si abbiano costantemente tra i momenti causali della rachitide, e questo ci spiegherebbe lo sviluppo di cosiffatta malattia in quei rari casi nei quali non è possibile rintracciarne l'origine in un'alimentazione deficiente e povera di sali terrosi. Per codesti casi infatti come per quelli di rachitide fetale, dipendenti da sifilide ereditaria, o da malattie placentari, l'ipotesi più plausibile sarebbe quella di uno stimolo abnorme, derivante dalla difettosa qualità del sangue e dei succhi nutritivi, e che mentre determinerebbe una insolita proliferazione degli elementi osteogenetici, li renderebbe in pari tempo incapaci ad assimilare e fissare i materiali inorganici, che debbono far parte della costituzione fisiologica delle ossa.

Rispetto all'osteomalacia le prove addotte dal Roloff, dall'Haubner e da altri, parrebbero dimostrare per questa, anche meglio che per la rachitide, la sua dipendenza dalla insufficiente introduzione dei sali calcarei nell'organismo. Ma oltrechè non è dimostrato, nè probabile che l'alimentazione degl'individui affetti da osteomalacia sia stata specialmente povera di calce, l'osservazione costante che gli animali adulti, ed in particolare i carnivori, conservano inalterata la proporzione della calce nel loro organismo o meglio nel loro sistema osseo, ad onta che introducano quantità oltremodo scarse di cosiffatta sostanza, ha dovuto necessariamente portare alla ricerca di altre cagioni capaci di spiegare la genesi della osteomalacia. Già vi ho detto del valore che dovevasi accordare all'ipotesi nella quale si ammette che la spogliazione del tessuto osseo dei suoi sali cal-

carei, derivi dalla presenza di un acido nelle ossa, e precisamente dall'acido lattico, secondo l'opinione dell'Heitzmann. I fautori di codesta ipotesi hanno perciò creduto di poter riferire l'origine della osteomalacia negli animali ai foraggi così detti acidi, e nell'uomo all'uso delle bevande acide, del mosto per es., infine alla presenza, o alla formazione di acidi nelle vie digestive. Ma la decalcificazione delle ossa che si produrrebbe per l'azione di un acido, qualunque esso sia, esistente nelle ossa malaciche, dovrebbe di necessità essere dimostrata dall' aumento dei sali fosfatici nelle urine degl'individui affetti dalla malattia in discorso; ma codesto aumento ammesso da alcuni, non solo non è stato constatato con sicurezza, e non rinvenuto affatto da altri, ma è stato pur contradetto da osservazioni sperimentali istituite sugli animali. L' Heiss nell' esperimento da lui fatto sul piccolo cane, di cui già vi ho tenuto parola, e nel quale somministrò per la durata di circa 10 mesi, 7 gram. e 4 decigr. di acido lattico al giorno, quantità che in complesso corrispondeva alla metà del peso del corpo dell'animale, non riuscì a sottrarre alle ossa del medesimo la più piccola quantità di sali terrosi e a dimostrarla nelle urine. Nella ipotesi del Cohnheim sull'essenza dell'osteomalacia, secondo la quale il rammollimento e la fragilità delle ossa negli adulti dipenderebbero dalla sostituzione di un tessuto privo di sali calcarei, al tessuto osseo normale, la teoria basata sulla presenza di un acido nelle ossa, non avrebbe alcuna importanza e la interpretazione della patogenesi della osteomalacia si dovrebbe, secondo esso, dedurre semplicemente dal fatto della scarsezza dei sali cal-

carei nell'organismo, e che specialmente in alcune circostanze si verificherebbe in una maniera affatto eccezionale. L'osteomalacia infatti, dice il Cohnheim, colpisce fra gli animali quasi esclusivamente le vacche e le capre gravide o lattanti, e nella specie umana, con estrema rarità ammalano individui che non siano donne gravide o puerpere che allattano i loro bambini; anzi l'osteomalacia è così strettamente collegata a codesti due stati e a quello della gestazione segnatamente, che d'ordinario, terminato il periodo di una prima gravidanza, la malattia si arresta definitivamente per ridestarsi nella gestazione successiva (1). E poichè tanto la gravidanza che lo allattamento esigono che l'organismo della donna fornisca una notevole quantità di sali terrosi, che vanno utilizzati nella formazione e nello sviluppo dello scheletro dell'embrione, del feto e del bambino lattante, se nell'alimentazione della donna, dice il Cohnheim, non aumenta in proporzione la introduzione dei sali terrosi, nulla ne rimarrà per le parti ossee di nuova formazione, per quelle parti cioè che debbono in essa rimpiazzare quelle che rimasero consumate per il normale processo dissassimilativo. È a questo modo che il Cohnheim crede di poter spiegare la produzione della osteomalacia, e a sostegno di questa ipotesi adduce pure l'osservazione fatta da remotissimo tempo dai chirurgi, sulla maggiore difficoltà che le fratture nelle donne incinte incontrano a consolidarsi, non potendosi in esse formare un callo osseo, come nelle condizioni ordinarie. Ma con tutto il rispetto all'autorità del

(1) V. Le mie *Lezioni di Etiologia*, pag. 77.

Cohnheim, non posso a meno di farvi rilevare come l'interpretazione che adduce per risolvere, com'esso dice, l'enigma sulla maniera di generarsi della osteomalacia, non può sostenersi di fronte alla evidenza e al valore dei fatti che cadono tutto giorno sotto l'osservazione comune. Ed invero, quantunque sia ben logico il credere che la gravidanza e l'allattamento reclamino una notevole quantità di sali terrosi, per provvedere alla formazione e allo sviluppo dello scheletro del feto e dell'infante, e che questi sali possano essere in parte sottratti anche dallo scheletro delle madri, non si arriva a comprendere, ammessa la ipotesi del Cohnheim, come l'osteomalacia non debbasi produrre *costantemente* in tutte le donne e in tutte le femmine degli animali durante la gestazione e durante l'allattamento; imperocchè è a tutti ben noto, e questo è un fatto contro il quale non si potrebbe levare alcuna obbiezione, che in queste due circostanze nè le donne, nè le femmine degli animali sogliono modificare per modo la loro alimentazione, da sostituire ai cibi che usano comunemente, altri cibi capaci di fornire quella esuberante proporzione di sali terrosi,

Fig. 5a. — Scheletro osteomalacico, $1/_{10}$ della grandezza naturale, esistente nel Museo Patologico della R. Università di Roma.

che dovrebbe per un lato essere utilizzata per la formazione e lo accrescimento dello scheletro del feto e dei lattanti, e per l'altro risparmiare lo scheletro delle madri dalle inevitabili conseguenze di un imperfetto ricambio dei materiali inorganici. Aggiungerò ancora che con l'ipotesi del Cohnheim resta affatto inesplicato lo sviluppo della osteomalacia nelle donne non gravide, e sopratutto negli uomini nei quali, sebbene rarissimamente, può pur tuttavia riscontrarsi codesta singolare malattia dello scheletro, e di cui posso presentarvi uno splendido esempio che fa parte della nostra raccolta anatomo-patologica, e che formò argomento di studio accurato e di dotte ed importanti discussioni nella clinica del prof. Maggiorani (1873), la cui diagnosi di osteomalacia vera, fu solennemente affermata dall'autopsia e dall'esame istologico dello scheletro (V. Fig. 5ª, pag. 224). È pur vero che il Cohnheim, per rendersi conto dello sviluppo della malattia in consimili casi, ricorre alla creduta possibilità di disordini digestivi, e di ostacoli all'assorbimento, in forza dei quali si renderebbe minore l'introduzione dei sali terrosi nel sangue; ma senza neppure accennare alla natura e alla origine di cosiffatti disturbi digestivi e dei consecutivi ostacoli all'assorbimento dei materiali destinati alla riparazione dello scheletro. — Anche meno attendibile è l'altra ipotesi nella quale verrebbe attribuita la decalcificazione delle ossa, e quindi il loro rammollimento allo stato iperemico del midollo, che, come vi ho detto, si riscontra, e talvolta ad un grado abbastanza pronunciato, specialmente in sul principiare della malattia. In questa ipotesi la maggior fre-

quenza della osteomalacia nelle gravide, e il suo primo determinarsi nelle ossa pelviche verrebbe spiegata pel maggiore afflusso di sangue, che durante la gestazione si effettua naturalmente negli organi tutti contenuti nel bacino e conseguentemente anche nel tessuto delle ossa che lo compongono. Ma poichè cosiffatta iperemia degli organi e delle ossa pelviche deve necessariamente verificarsi in ogni gravidanza, non si arriva a comprendere come soltanto in casi estremamente rari ed eccezionali, questa iperemia possa raggiungere un grado straordinario, ed acquistare in pari tempo proprietà tali da determinare la decalcificazione e quindi il rammollimento del tessuto osseo. E quest'azione dissolvente che il midollo dispiegherebbe sull'osso, sarebbe esercitata, siccome credono i partigiani di codesta ipotesi, precisamente dall'acido lattico, che, come vi dissi, sarebbe stato rinvenuto nelle ossa degl'individui affetti da osteomalacia e che dovrebbe ritenersi quale un prodotto morboso derivante dallo stato irritativo dello stesso midollo, che nel caso della osteomalacia delle gravide avrebbe il suo punto di partenza in quella iperemia fisiologica che sistabilisce negli organi pelvici nello stato di gestazione.

Concludendo dunque su questo scabroso argomento, non si può a meno di convenire che di tutte le ipotesi addotte finora per ispiegare la genesi della osteomalacia, non ve ne ha alcuna plausibile e fondata sopra fatti positivi, e il cui valore non possa essere menomato dalla critica basata sopra argomenti ed osservazioni contraddittorie.

Vi ho parlato finora di alcuni processi patologici pei quali un tessuto dell'organismo, provvisto naturalmente di sali calcarei, quale appunto sarebbe il tessuto osseo, ne rimane più o meno completamente sfornito, sia nei primordi della sua formazione, o nel periodo del suo sviluppo, sia quando trovasi già in uno stato di perfetta costituzione. Occupiamoci ora del fatto inverso, cioè dell' abnorme presenza de' sali terrosi in tessuti che nelle condizioni fisiologiche dell' organismo non ne contengono menomamente, o per lo meno non ne contengono in modo manifesto, occupiamoci cioè di quel processo, di quella forma di metamorfosi dei tessuti che gli anatomo-patologi sogliono designare coi nomi di *incrostazione*, di *calcificazione* o di *infiltrazione calcarea*.

Nello stato normale del corpo umano i sali terrosi si trovano, come sapete, depositati nelle ossa e nei denti, anzi vi dirò che per codesti tessuti non si tratta di un semplice deposito, di un semplice infiltramento dei sali terrosi, ma di un' intima combinazione dei medesimi con la sostanza organica fondamentale del tessuto osseo e del tessuto dentario. Nella glandola pineale trovansi pure normalmente dei granuli calcarei, e nelle cartilagini in via di sviluppo esiste sempre una zona d' infiltrazione calcarea. Nelle calcificazioni patologiche invece, nell'anormale deposito di sali calcarei nei tessuti, questi vi si trovano semplicemente commisti, e come se i tessuti ne fossero più o meno abbondantemente impregnati. Codesti sali sono naturalmente quelli stessi che formano la parte inorganica delle ossa, risultando di fosfato basico di calce, che è il sale predomi-

nante, di una piccola quantità di carbonato calcareo, e di traccie di fosfato e di carbonato di magnesia.

La calcificazione costituisce uno dei più frequenti disordini di nutrizione dei tessuti che s'incontrano nell'organismo. Si riconosce con la più grande facilità e sicurezza; nei gradi minimi basta l'esame microscopico a rilevarla, trovandosi i tessuti infiltrati e come cospersi di fini granuli, che rifrangono fortemente la luce, e che a differenza dei granuli grassi si disciolgono completamente negli acidi, dando luogo ad un abbondante sviluppo di acido carbonico. Quando la quantità del deposito calcareo aumenta, in allora il tessuto presenta già ad occhio nudo un colorito biancastro, e se l'accumulo dei sali diviene anche più abbondante, allora la calcificazione si riconosce anche al tatto a motivo della consistenza e della scabrosità che presenta il tessuto. Il deposito dei sali calcarei ordinariamente avviene nella sostanza fondamentale dei tessuti, come occorre nel caso della vera ossificazione. Contuttociò può pure effettuarsi nei singoli elementi dei tessuti medesimi, siano questi isolati, come occorre, per es., nelle cellule e nelle fibre nervose del cervello; siano aggruppati, come è dato osservare nei sarcomi endoteliali, nei così detti *psammomi* del Virchow, in cui degli accumuli, dei gruppi di cellule (perle endoteliali) si trovano più o meno completamente calcificati (V. la Fig. 6ª).

All'esame microscopico nel primo stadio della calcificazione i tessuti si mostrano cospersi di un'infinità di piccolissimi granuli polveriformi: in appresso codesti granuli aumentano di volume e nascondono man mano la struttura

originaria del tessuto; finalmente le molecole calcaree si fondono insieme in una massa omogenea che alla luce incidente apparisce di color bianco latteo, e alla luce refratta presenta uno splendore opaco (V. Tav. II, Fig. 4).
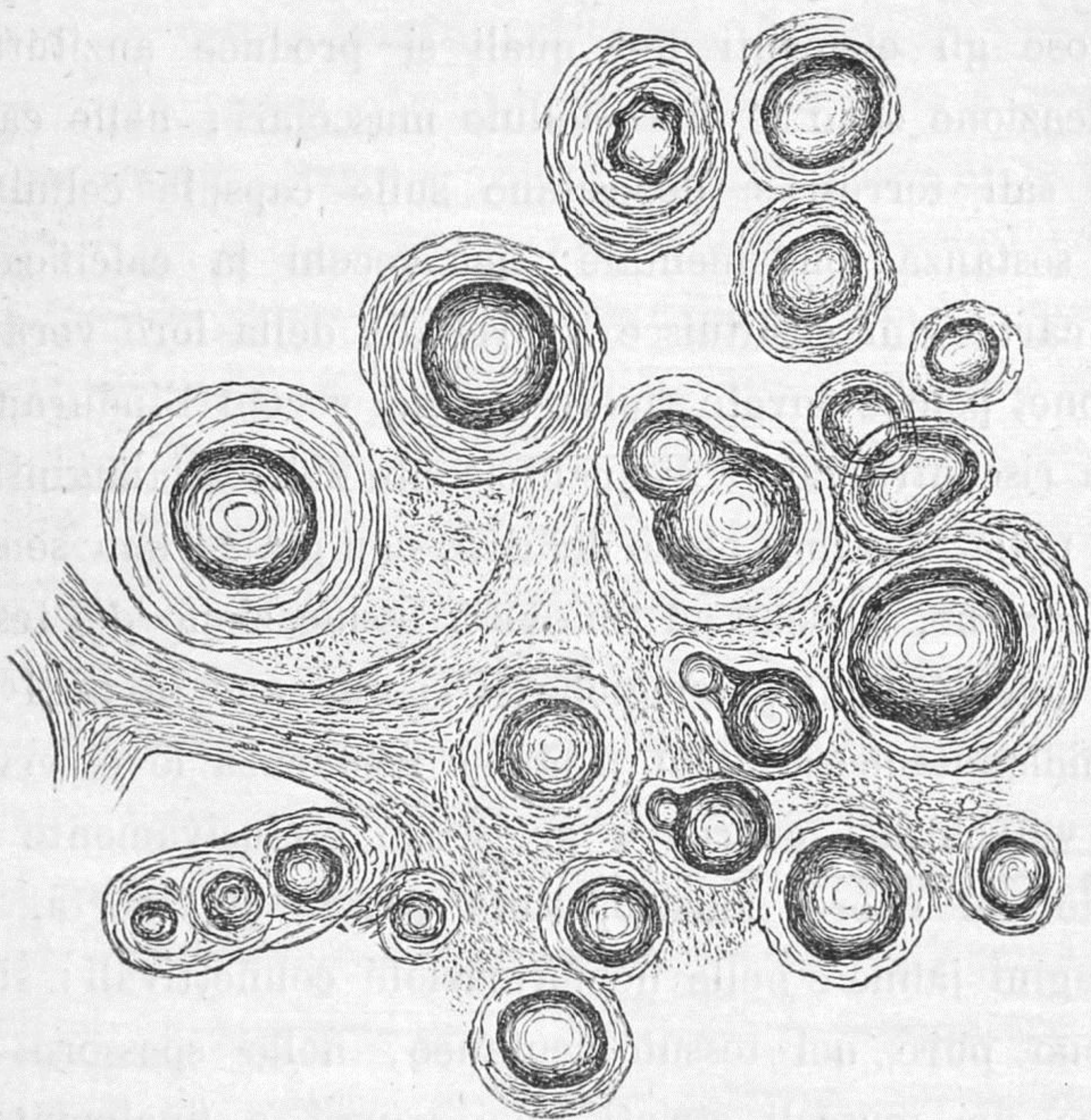
Fig. 6a. — Taglio d'un sarcoma endoteliale alveolare, con calcificazione delle perle endoteliali (Psammoma). — Ingrand. 200 diametri (Virchow).

La calcificazione dei tessuti non si deve confondere con la loro ossificazione: sono due processi assolutamente diversi. La vera ossificazione è sempre preceduta da una lesione patologica attiva nei tessuti stessi; la calcificazione al contrario è un processo puramente passivo e può aver luogo anche in parti completamente sottratte alla influenza della

vita. — La calcificazione dei tessuti, e di certi tessuti segnatamente, la si riscontra come un processo d'involuzione naturale nell'età avanzata. Le pareti arteriose e le cartilagini sono le parti che nei vecchi si mostrano a preferenza colpite dalla infiltrazione calcarea: nelle pareti arteriose gli elementi nei quali si produce anzitutto la calcificazione sono le fibro-cellule muscolari: nelle cartilagini i sali terrosi si depositano sulle capsule cellulari e nella sostanza fondamentale: nei vecchi la calcificazione delle cartilagini costituisce il preludio della loro vera ossificazione, poichè dovete sapere che nei vecchi l'induramento che si riscontra tanto frequentemente nelle cartilagini è dovuto, nella massima parte dei casi, non già ad una semplice calcificazione, sibbene ad una vera ossificazione del tessuto.

Le calcificazioni patologiche si riscontrano in tutti i tessuti indistintamente: con maggior frequenza le osserviamo nelle valvole del cuore, e pressochè esclusivamente sulle valvole del cuore sinistro, sulle pareti dell' aorta, nelle cartilagini jaline e nelle neoformazioni connettivali: si rinvengono pure nel tessuto cutaneo, nello spessore delle mucose, nei muscoli striati, nei gangli e finalmente nei trombi, negli essudati, negli stravasi, nella placenta, in certi neoplasmi nelle masse di tessuti necrotizzati e con una certa frequenza negli entozoi già morti in mezzo ai tessuti, come occorre specialmente di osservare per i pentastomi, i cisticerchi, e per le trichine.

Ed ora per renderci conto del come si producano cosiffatti depositi di sali terrosi nei tessuti del corpo, si potrebbe molto verosimilmente ammettere che si trattasse di sali

calcarei già esistenti in istato di soluzione nei tessuti medesimi, e che per condizioni abnormi degli stessi tessuti fossero divenuti insolubili, ed avessero precipitato in seno alla loro sostanza. Ma per poterci spiegare la mercè di cosiffatta ipotesi la rilevante proporzione di sali terrosi che noi rinveniamo in tutti i tessuti calcificati, e che in volume, o meglio nella massa corrisponde presso a poco a quella del tessuto affetto, sarebbe necessario lo ammettere che nei tessuti tutti si trovassero normalmente disciolti i sali terrosi in quella stessa proporzione nella quale poi noi li ritroviamo allorchè si depositano in seno ad essi sotto forma solida. Sapendosi d'altronde che nei tessuti anche più forniti di sostanze inorganiche, fatta naturalmente eccezione dalle ossa, e dai denti, la quantità delle ceneri raggiunge l'uno o tutt'al più il due per cento del peso del tessuto bruciato, è ben chiaro che la quantità dei sali terrosi che rinveniamo nei tessuti calcificati, non può certo derivare da quella quantità che era precedentemente contenuta allo stato di soluzione nei tessuti medesimi.

Ciò posto, ci troviamo nella necessità di ammettere che i sali terrosi dei tessuti calcificati debbano pervenire ad essi da altre parti del corpo, e per la via del sangue e dei liquidi nutritizi. E qui ci si presenta un doppio ordine di questioni che vogliono essere risolute, e che si riferiscono in primo luogo alla provenienza dei sali calcarei, che vanno a depositarsi ed accumularsi in certe parti determinate del corpo, e quindi alla ricerca delle ragioni e del modo per cui codesti sali precipitano dai liquidi che li contengono e si depositano nei tessuti. Per rispondere a codeste questioni

comincierò dal dirvi che l'organismo per sè stesso non è punto capace di produrre sali calcarei : è quindi indiscutibile la provenienza dei medesimi dall'esterno e per mezzo degli alimenti; contuttociò devesi riconoscere la possibile produzione di certe calcificazioni indipendentemente dalla provenienza esteriore dei sali terrosi, potendo accadere per speciali condizioni patologiche, che i sali terrosi vengano sottratti alle ossa e posti in circolazione. Il Virchow, che per il primo ha richiamato l'attenzione su codesto possibile avvenimento, ha dimostrato che negli individui affetti da vaste disorganizzazioni dello scheletro, sia per carie, sia per carcinosi diffusa delle ossa, si riscontrano delle incrostazioni viscerali, limitate quasi sempre alle trabecole dei polmoni, alla mucosa gastro-intestinale, al parenchima dei reni, ai bacinetti ed alla pelvi renale. Il Virchow credette vedere in simili calcificazioni il prodotto di una vera metastasi calcarea, e le qualificò appunto con l'epiteto di *metastatiche.* Ma prescindendo ora dalla questione, se trattasi in codesti casi di una vera metastasi nello stretto senso della parola, ciò che io non credo, siccome ho cercato dimostrarvi nelle mie lezioni di Nosologia su codesto argomento (1), non si arriva a comprendere, come nei casi di riassorbimento patologico dei sali calcarei contenuti nel tessuto osseo, le calcificazioni si debbano quasi esclusivamente trovare confinate nei polmoni, nell' intestino e nei reni. Diffatti, se le incrostazioni, i depositi calcarei nei

---

(1) V. Parte I, Lez. 12ª e 13ª.

tessuti si facessero in codesto caso, per la semplice precipitazione dei sali dal sangue, divenuto più che saturo dei sali stessi, questi dovrebbero anzitutto rinvenirsi sulla parete interna dei vasi, ovvero infiltrati procedendo dall'interno all'esterno nello spessore delle tuniche vascolari; mentre queste, nel caso della pretesa metastasi calcarea, si trovano, possiam dire costantemente, libere affatto da qualsivoglia deposito di sali terrosi: un solo esempio, che farebbe eccezione a codesto fatto, si trova, per quanto io mi sappia, registrato negli annali dell'arte, ed è il caso riferito dal Kuttner, di un giovane di 19 anni, affetto da carie delle vertebre toraciche, nel quale, in un tempo relativamente breve, si determinò un rilevante deposito di sali calcarei alla superficie e nello spessore dell'intima della maggior parte delle arterie di medio e di piccolo calibro. Ma prescindendo da questo unico esempio, la cui ragione d'altronde è complequesto tamente sconosciuta, la costante limitazione delle calcificazioni negli organi anzidetti, nei casi di riassorbimento patologico delle ossa, dimostra già a sufficienza, come indipendentemente dalla derivazione dei sali terrosi, debbano esistere nei tessuti delle speciali condizioni, da cui dipende la precipitazione e il deposito degli stessi sali in seno ai tessuti medesimi. Quali saranno mai codeste condizioni?

Esaminando lo stato dei tessuti in cui sogliono manifestarsi le calcificazioni e, tanto quelle che si riscontrano negl' individui di età avanzata, quanto quelle che possono osservarsi in tutti gli altri periodi della vita, non ci sarà difficile di constatare la esistenza di alterazioni nelle parti capaci di determinare disordini più o meno rilevanti nella

circolazione delle medesime, donde la insufficienza del ricambio nutritivo della materia, un affievolimento infine nelle attività fisiologiche delle stesse parti. Nella calcificazione delle valvole cardiache e delle pareti arteriose, che si osservano tanto frequentemente nell'età avanzata, i disordini locali della circolazione, e quindi il rallentamento del ricambio nutritivo, resterebbe dimostrato per un lato dal fatto, che le valvole del cuore sinistro e tutte le arterie, in quanto sono fornite di *vasa-vasorum*, sono pure la sede privilegiata, per così dire, dei processi inflammatori cronici del sistema cardiaco-vascolare; e per l'altro lato dall'osservare che il raggrinzamento e l'ispessimento delle valvole del cuore sinistro, che sono effetti di pregresse infiammazioni, e la sclerosi delle arterie, ossia l'endoarterite cronica deformante, si combinano sempre con la calcificazione. Ora in tutti questi processi non si può a meno di ammettere il fatto di un disordine circolatorio e quindi di un rallentamento nutritivo nei tessuti in cui codesti processi si stabiliscono. Il fatto poi che i punti ispessiti dell'intima sono precisamente quelli nei quali s' inizia la calcificazione, e che questa procede dall'esterno all'interno, porterebbe a credere, secondo ne pensa il Cohnheim, che i sali calcarei derivassero dal transudato dei *vasa-vasorum* che trovansi nella tunica esterna delle arterie. — Rispetto alle altre calcificazioni, quelle cioè che possono rinvenirsi nei tessuti del corpo, in qualunque altro periodo della vita, vi dirò che noi le ritroviamo parimenti in tutti quei casi, nei quali si hanno alterazioni dei tessuti combinate o dipendenti da disordini circolatori, e per conseguenza collegate ad un rallentamento più o

meno pronunziato del loro ricambio nutritivo. Le troviamo infatti anzitutto nei tessuti colpiti da processi inflammatori cronici, in cui esistono proliferazioni connettivali ed alterazione dei vasi; nelle pleuriti adesive, per es., si producono delle incrostazioni, delle placche più o meno estese, e che alle volte lo sono tanto da formare una vera corazza che involge il polmone e lo cementa contro la parete toracica. Un largo contingente di calcificazioni ci viene pur dato da quei prodotti neoplastici nei quali scarseggiano i vasi sanguigni, come occorre di osservare nei fibromi, e nei fibro-miomi, quelli dell'utero e delle ovaie segnatamente. Altri esempi di consimili calcificazioni ci sono forniti da tutte quelle masse formate da organismi morti in mezzo ai tessuti del corpo o da prodotti patologici, come sarebbero alcuni parassiti (cisticerchi, pentastomi, trichine, ecc.), i feti estrauterini, trombi di vecchia data, masse tubercolari, masse purulente ispessite, caseificate, ecc. La stessa ragione dell'affievolito ricambio nutritivo si accampa per ispiegare la calcificazione della lente cristallina, dopo che venne distrutto ogni rapporto fra essa e le altre parti dell'occhio. S'invoca pure la stessa ragione per rendersi conto dei così detti *corpi mobili articolari,* i quali si formano dalle produzioni lussureggianti, dalle frangie del connettivo delle membrane sinoviali, e che si convertono in concrezioni calcaree, libere e mobili nelle cavità articolari, allorchè i peduncoli si assottigliano e si distaccano infine dalle anzidette membrane. Anche le calcificazioni delle cellule gangliari che non di rado si riscontrano nei centri nervosi, e le calcificazioni della placenta sono state dai patologi riferite

al rallentamento del ricambio nutritivo della materia. Posto dunque che la precipitazione dei sali calcarei si effettui specialmente in quei tessuti nei quali trovasi in qualsiasi modo alterata la irrigazione sanguigna, e quindi compromessa la integrità del ricambio della materia, possiamo dimandarci: i disturbi della circolazione, e il consecutivo rallentamento della nutrizione dei tessuti, bastano per loro stessi a renderci conto completo della formazione dei depositi calcarei in seno ai tessuti medesimi? Io non lo credo, imperocchè se è indubitato che il rallentamento delle correnti sanguigne, e quindi la deficienza del ricambio della materia possono spiegarci e l'atrofia semplice dei tessuti e la degenerazione granulo-grassosa, che in molti casi vediamo pur conseguire alla diminuzione e alla sosta della irrigazione sanguigna nei tessuti, mal si riesce a comprendere, come questa medesima causa, solo in certe date circostanze potesse valere a determinare una precipitazione di sali calcarei in seno ai tessuti.

Non avendosi quindi nella rallentata nutrizione delle parti una ragione plausibile della calcificazione dei tessuti, si è cercato di spiegare la genesi delle infiltrazioni calcaree che si riscontrano nell'età avanzata e che hanno la loro sede ordinaria nelle valvole cardiache sinistre e nelle pareti arteriose, ricorrendo alle qualità del sangue circolante nel sistema arterioso, essendosi constatato che le vene e le valvole del cuore destro non prendono alcuna parte nella calcificazione senile, sfuggono a codesta alterazione, la quale seppure avviene in casi rarissimi ed eccezionali, vi si manifesta in proporzioni limitatissime. Codesta ipotesi sarebbe

appoggiata anche dall'osservazione della facile incrostazione dei glomeruli del Malpighi, i quali com'è noto non trasportano che sangue arterioso: ma il principale argomento che se ne è addotto a sostegno, cioè la differenza tra la quantità dell'acido carbonico contenuta nel sangue arterioso e quella contenuta nel sangue venoso, non è fondato per modo, da fornire una completa e soddisfacente spiegazione del fatto in questione. Ed invero, se si potesse anche ammettere che i fosfati terrosi rimangano completamente disciolti nel sangue venoso, la mercè dell'acido carbonico in esso contenuto, in proporzione maggiore che nel sangue arterioso; e che nel sistema arterioso i suddetti sali debbano precipitare e depositarsi per la minore quantità di acido carbonico in esso esistente, tornerebbe sempre in campo l'obbiezione che si fonda sulla sede, sulle parti cioè delle pareti arteriose nelle quali si riscontra l'infiltrazione calcarea, dappoichè, se si trattasse di una semplice precipitazione dei sali terrosi dal sangue per mancanza del necessario solvente, questi dovrebbero cominciare dal depositarsi sulla parete interna dei vasi e quindi guadagnare lo spessore delle diverse tuniche, procedendo sempre dallo interno allo esterno. Ma siccome l'osservazione dimostra costantemente, come vi ho detto, che il fatto procede in un senso del tutto inverso, vale a dire che la calcificazione delle tuniche arteriose, s'inizia nella media, e da questa si diffonde nell'intima, ci troviamo costretti a ricusare recisamente anche l'ipotesi accennata, non potendosi ammettere che i sali terrosi abbandonino per precipitazione il sangue arterioso e si depositino sulle pareti dei vasi che lo con-

ducono. Per quanto vi ho detto testè ci troviamo dunque nella necessità di concludere non esserci finora possibile di fornire un'accettabile spiegazione sulle ragioni e sul modo onde si producono le calcificazioni dei diversi tessuti dell'organismo.

Darò fine a questo argomento dicendovi brevemente del decorso, dei fenomeni e degli esiti di cosiffatta alterazione nutritiva dei tessuti. Il decorso e le conseguenze della infiltrazione calcarea sono subordinati all' intensità del processo, e alla natura e all'importanza delle parti che restano calcificate. Negli essudati calcificati e nelle arterie nelle quali l'infiltrazione è pervenuta al massimo grado, la quantità dei sali terrosi si può equiparare a quella della sostanza organica costituente il tessuto calcificato. Tra le conseguenze della infiltrazione calcarea si ha anzitutto un rilevante cambiamento nelle proprietà fisiche e nella funzionalità delle parti affette. Le arterie irrigidiscono, e così perdono la loro elasticità, e divengono facilmente lacerabili, sotto i più lievi aumenti della pressione sanguigna. La lente cristallina calcificata diviene opaca: gli epitelii infiltrati di sali calcarei non sono più capaci di adempiere al loro còmpito funzionale. Rapporto agli esiti di codesto processo, vi dirò che la morte dell'individuo, ne è una inevitabile conseguenza, quando l'infiltrazione calcarea si produce nelle valvole cardiache e nelle pareti arteriose, dandosi luogo in consimili circostanze a gravissimi disordini di funzionalità nel centro circolatorio, non che a fenomeni emorragici ed apoplettici. Le calcificazioni d'altronde possono tornare favorevoli alla economia, quante volte la infiltrazione dei sali terrosi si

faccia a carico di qualche neoplasma o di organismi parassitari, poichè arrestandosi allora lo sviluppo dei neoplasmi, e cessando la vita nei parassiti si trovano questi ridotti in condizioni da non poter ulteriormente danneggiare la salute dell'individuo nel quale si erano manifestati.

Infiltrazione uratica. — La presenza degli urati allo stato solido, tanto sotto forma di granulazioni, quanto sotto quella di cristalli si riscontrano frequentemente nelle urine, dalle quali precipitano quando vi si trovano in eccesso e dopo di essersi raffreddate. In condizioni fisiologiche si osservano abbastanza spesso nei tuboli retti del rene dei neonati, depositi di urati amorfi, colorati in rosso mattone dal pigmento urinario, e visibili anche ad occhio nudo sotto forma di piccole linee rossastre. Comprimendo lateralmente le piramidi si riesce facilmente ad espellere dai tuboli retti codesti infarti urinari, imperciocchè il deposito dei sali urici avviene non solo nelle cellule epiteliali, ma ancora nel lume degli stessi canalini uriniferi. La presenza di codesti urati nei reni dei neonati, nei casi giudiziari dubbi, costituisce un indizio abbastanza importante, che può concorrere insieme ad altri criteri ad affermare che il neonato ebbe vissuto, poichè nei nati morti, è rarissimo che si rinvengano nei reni cosiffatti depositi, la cui formazione deve dipendere molto probabilmente da una sproporzione tra la quantità degli urati che si raccoglie nei tuboli ed il solvente dei medesimi nei primi momenti che seguono alla nascita: in qual modo poi si produca questa sproporzione tra la quantità dei sali e il solvente, ci è sconosciuto completamente.

L'acido urico e gli urati nella stessa guisa che tutti gli

altri sali che l'urina contiene in soluzione, sia nelle condizioni normali, sia nello stato patologico possono dar luogo a dei depositi e a delle concrezioni più o meno voluminose, e costituire i così detti calcoli delle vie urinarie. Ma di questi ci occuperemo in un'altra parte dei nostri studi. Qui dobbiamo piuttosto rivolgere la nostra attenzione sopra alcuni fatti d'infiltrazione uratica dei tessuti che si verificano in alcune forme di quell'esteso gruppo di malattie, la cui condizione biochimica fondamentale, consiste per lo appunto in una eccessiva produzione di acido urico nell'organismo e che i clinici sogliono designare col nome di *diatesi urica* o di *urocrasia* secondo il linguaggio dei moderni. I due sommi generi di codesto gruppo e nei quali si comprendono le forme cliniche le più svariate della urocrasia, sono la *gotta* ed il *reumatismo*. Ed ora è sopratutto nella gotta, designata pure col nome di *artrite urica*, che si riscontrano in parecchi tessuti del corpo, depositi salini, consistenti per la massima parte di urati di soda e di calce variamente commisti a fosfato e carbonato calcareo. Il deposito di codesti sali urici si fa in genere primitivamente nelle cellule dei tessuti, che servono come di centro, da cui si dipartono i cristalli, che si diffondono poscia nella sostanza fondamentale compenetrandola in ogni senso (V. Tav. II, Fig. 7). Il processo della infiltrazione uratica differirebbe perciò da quello della calcificazione per la sede iniziale in cui si suole manifestare, effettuandosi in quest'ultima primitivamente nella sostanza fondamentale.

Nella gotta ad intervalli di tempo più o meno lunghi insieme a disturbi più o meno pronunziati delle funzioni

digestive, si manifestano degli accessi di dolore acutissimo per lo più a carico dell'articolazione metatarso-falangica del dito grosso del piede, donde il nome di *podagra* dato comunemente alla gotta; ho detto per lo più, potendo essere attaccate anche altre articolazioni, specialmente quelle della mano e del ginocchio (*chiragra*, *gonagra*): sotto questi accessi l'articolazione si gonfia, diviene oltremodo dolente, e dopo ripetuti attacchi si presenta non solo accresciuta di volume, ma anche alterata nella forma, mostrandosi irregolarmente bernoccoluta. — Nella gotta il Garrod, raccogliendo lo siero del sangue in cristalli da orologio, aggiungendovi alcune goccie di acido acetico, ed immergendovi dei fili di seta o di lino, vide depositarsi su questi numerosi cristalli di acido urico, prova manifesta della prevalente produzione di codesto materiale di riduzione, e della accresciuta presenza del medesimo nel sangue dei gottosi. Lo stesso Garrod ha dimostrato che la quantità delle urine diminuisce durante l'accesso di gotta, e che l'acido urico che suole abbondare nelle urine dei gottosi, diminuisce pure notevolmente, trovandovisi ridotto alla metà, ed anco al di sotto di questa, alcuni giorni prima dell'accesso e durante l'accesso stesso, e questo naturalmente a motivo dell'accumulo straordinario di codesto principio nel sangue. Durante l'attacco l'acido urico e gli urati vanno a depositarsi nei tessuti formandovi delle masse biancastre e splendenti che sono le così dette *concrezioni uratiche*. Queste concrezioni si riscontrano anzitutto nei tessuti periarticolari, ove formano delle masse rotondeggianti, più o meno voluminose, comunemente conosciute sotto il nome di *tofi*: consimili concrezioni si trovano

pure all'infuori dei tessuti periarticolari, e sopratutto nei tendini, nel connettivo circonvicino e financo nel tessuto sottocutaneo e nella stessa pelle: se ne sono pure rinvenuti nella cute del volto, delle orecchie, del naso, delle palpebre, sotto forma di piccole intumescenze di una durezza decisamente lapidea (noduli gottosi). La sostanza spugnosa delle ossa, le tuniche delle arterie, e l'endocardio sono anche sede frequente degli stessi depositi uratici negli infermi di gotta.

Ciò premesso facciamoci a studiare sommariamente la parte più importante di codesto argomento, quella cioè che concerne le cause ed il modo onde si genera nell'organismo una così straordinaria quantità di acido urico e si producono per conseguenza le infiltrazioni uratiche dei tessuti. Nella gotta è provato che l'individuo non solo non porta la maggior parte dell'acido urico che si forma nei suoi tessuti allo stato di urèa, per mezzo dell'ossidazione, ma ne produce in una proporzione veramente eccessiva. Al primo fatto contribuisce, oltre ad altre circostanze, anche la particolare costituzione organica del gottoso, nella massima parte dei casi ereditata, e che ha per principale attributo un notevole rallentamento del processo di ossidazione, in forza di che individui giovani e robusti, e rigogliosamente nutriti, non producono, nè emettono per le urine nello spazio di un giorno, la quantità di urèa proporzionata alla loro florida nutrizione, e rendono invece una rilevante quantità di acido urico, sia libero, sia sotto forma di sali. Vi ho detto che la costituzione organica particolare ai gottosi è nella massima parte dei casi ereditaria: ciò è tanto

vero che gl'individui nati da genitori gottosi, manifestano fin dall'infanzia quel rallentamento nella ossidazione organica che si rivela sopratutto con la presenza di una eccessiva quantità di acido urico nelle urine. Per mio conto posso citarvene tre casi che ho nella mia clientela: tre fanciulli nella cui famiglia domina la disposizione alla gotta, emettono di quando in quando per le urine copiose quantità di acido urico. — Col crescere dell'età, alla speciale costituzione organica, si aggiungono nella maggior parte dei casi altre due condizioni che contribuiscono potentemente ad aumentare la produzione dell'acido urico nell'organismo; e queste sono una vita torpida e sedentaria, e sopratutto l'uso abbondante di alimenti molto ossidabili, gli alimenti così detti di risparmio, come appunto sarebbero : l'alcool, gli amilacei, il glucosio, il caffè. Sotto l'influenza di consimili condizioni, di codesto metodo di vita, si accresce in modo rilevante la produzione dell'acido urico, per la ragione che gli albuminoidi, prescindendo anche dal rallentamento originario della ossidazione organica, trovano nelle condizioni anzidette nuovi e maggiori ostacoli per arrivare nelle loro successive trasformazioni a convertirsi in urèa; arrestandosi la loro combustione alla semplice produzione dell'acido urico. L'ossidazione organica infatti non può non essere notevolmente ridotta sotto l'influenza delle condizioni anzidette; gli alimenti di risparmio, allorchè bruciano, consumano una gran parte di quell'ossigeno che avrebbe potuto essere impiegato ad ossidare completamente e perfettamente gli albuminoidi, e contribuiscono così indirettamente ad aumentare la formazione dell'acido urico, e quindi la sua pre-

senza nel sangue. La vita inerte poi può essere parimenti cagione di una eccessiva formazione di acido urico, anche quando l'alimentazione sia esclusivamente o quasi costituita da alimenti azotati, imperocchè in questo caso pure la prevalente quantità degli albuminoidi che s'introducono nell'organismo, non trova in esso la sufficiente proporzione di ossigeno per essere bruciata, e questo per la ragione che gl'individui tutti che menano vita poco attiva, introducono pure una quantità di ossigeno minore, di quella che introducono coloro i quali tengono il corpo in continuo esercizio, e che possono perciò tollerare una alimentazione in cui prevalgono le sostanze azotate. Tutte le anzidette ragioni ci portano a concludere che nei gottosi si produce abitualmente una quantità eccessiva di acido urico, che da essi viene eliminata per le urine, fino a tanto che una causa speciale non venga a turbare cosiffatta eliminazione, nel qual caso si determinano immediatamente delle localizzazioni, dei depositi di acido urico, o di urati in parecchi tessuti del corpo e segnatamente nei tessuti periarticolari, donde la formazione delle infiltrazioni uratiche dei tessuti medesimi e la manifestazione dei fenomeni clinici della gotta.

LEZIONE NONA

Infiltrazione pigmentaria. — Pigmentazioni fisiologiche delle cellule e dei tessuti. — Pigmentazioni da materie penetrate nell'organismo sotto forma di polveri tenuissime. — (Pneumoconiosi). — Pigmentazioni consecutive agli spandimenti di sangue nella sostanza dei tessuti. — Ipotesi del Virchow e di Langhans sulla maniera di generarsi del pigmento in simili circostanze. — Caratteri fisici e chimici della ematosina e della ematoidina. — Pigmentazioni da composti anorganici del ferro derivanti dalla emoglobina. — Ipotesi sulla origine e sulla formazione del pigmento che si rinviene nell'interno dei vasi sanguigni. — Interpretazione dell'Orth sulla pigmentazione dell'induramento bruno dei polmoni. — Riassunto delle principali opinioni sulla genesi della Melanemia sostenute dal Virchow, Frerichs, Arnstein, Kelch, Laveran, Richard, Marchiafava e Celli. — Tumori melanotici. — Pigmentazioni dei tessuti prodotte dalla materia colorante della bile. — Itterizia epatogena ed itterizia ematogena. — Trasformazione in pigmento delle sostanze grasse. — Pigmentazioni dei tessuti indipendenti da metamorfosi della materia colorante del sangue. — Efelidi o lentiggini. — Noevus spilus. — Nigrities. — Malattia di Addison o morbo bronzino.

Infiltrazione pigmentaria o pigmentazione delle cellule e dei tessuti. — Nello stato fisiologico dell'organismo le cellule del tessuto connettivo della coroide, dell'iride e della pia madre, le cellule epiteliali della retina, quelle del corpo mucoso di Malpighi nelle razze brune, le fibre muscolari del cuore, e le cellule gangliari nervose, contengono dei piccoli granuli pigmentari, di un colorito che varia dal giallo bruno al nero perfetto. Codesti granuli sono piccoli e per lo più arrotondati, e trovansi quasi sempre

raccolti attorno al nucleo del protoplasma delle cellule; con tuttociò possono pure riscontrarsi nel nucleo, come occorre di osservare nelle cellule del corpo mucoso della pelle dei negri. Sotto l'influenza di condizioni patologiche svariatissime si producono abbastanza frequentemente delle colorazioni abnormi dei tessuti, dipendenti dalla formazione di granuli pigmentari colorati in rosso, in giallo bruno ed in nero, e che trovansi depositati negli elementi cellulari dei tessuti e nella loro sostanza fondamentale (V. Tav. II, Fig. 5, *c, c, c*).

Molte volte nella sostanza dei tessuti di quelle parti del corpo che comunicano liberamente coll'esterno, come sarebbero per esempio gli organi respiratori, si trovano degli accumuli di granulazioni colorate e che sono per lo più formate da molecole di carbone, di silice, di ferro e di parecchie altre materie che sollevate e diffuse nell'aria atmosferica sotto forma di polveri tenuissime, penetrano con essa facilmente nei polmoni, e da questi passano anche in altre parti del corpo. La presenza di queste materie polverulente nello stroma polmonare, dà luogo a quelle forme di alterazioni conosciute sotto il generico nome di *pneumoconiosi*, da πνεύμων polmone, e κόνις polvere, e le cui specie variano a seconda della natura delle polveri inalate, donde le *pneumoconiosi antracosiche, siderotiche, calicotiche*, a seconda che si tratta di molecole di carbone, di ferro o di silice. Codeste molecole oltrechè nei polmoni si trovano pure accumulate nelle glandole bronchiali e nel tessuto pleurico, nelle quali parti sono naturalmente trasportate dalle correnti linfatiche, dopo essere state assorbite, o meglio

ingoiate dalle cellule bianche del sangue. Non aggiungo altro su codesto argomento avendone già in parte trattato nell'etiologia, a proposito delle malattie professionali, e dovendo tornarvi sopra allorchè ci occuperemo dei processi morbosi relativi alla funzione respiratoria.

Una colorazione in bruno dei tessuti del corpo più o meno durevole, può essere pure indotta o dalla ingestione di alcune sostanze per uso medicinale, o dall'applicazione delle medesime come cosmetici. Negl'individui, per es., sottoposti all'uso interno e lungamente protratto del nitrato d'argento, si determina in una grandissima parte dei tessuti del corpo, un deposito di argento sotto forma di finissimi granuli che danno ai tessuti una colorazione grigio-nericcia caratteristica, una specie di pigmentazione, designata col nome di *argiria* o di *argirosi*, e che può durare inalterata anche per molti anni di seguito. Il Riemer (Arch. d. Heilk. 16, p. 296) riferisce il caso di un individuo affetto da tabe dorsale, il quale nel corso di due anni aveva preso in tutto 43 grammi di nitrato d'argento, e che presentava la pelle colorata ovunque in grigio bleuastro, e sopratutto nel volto, la cui colorazione si mostrava pronunziata in modo particolare. Ma oltre che nella cute l'impregnamento del nitrato d'argento fu rinvenuto nello spessore dell'intima dell'aorta, e delle più piccole arterie dello stomaco e dell'intestina, nelle anse dei glomeruli malpighiani, nel connettivo di tutti i visceri addominali, nel connettivo intermuscolare del cuore, nell'endocardio, nella dura madre e nel periostio di diverse sezioni dello scheletro. Per ciò che riguarda il modo di prodursi di cosiffatta colorazione nell'argiria, il Riemer si

associa alla teoria meccanica sostenuta dal Virchow, e per la quale si ritiene che l'argento ridotto sia assorbito dal canale intestinale e quindi in parte depositato nelle vie linfatiche, ed in parte trasportato nel sangue, dal quale attraverso le pareti vasali andrebbe ad infiltrarsi nei diversi tessuti.

Ma le abnormi e differenti colorazioni che ci presentano i tessuti del corpo, sono il più spesso dovute a processi patologici, la natura dei quali ci rende conto e della maniera di formazione, e della qualità delle materie coloranti che noi troviamo infiltrate negli elementi dei tessuti medesimi. Una delle origini più comuni dei pigmenti che colorano i nostri tessuti, si trova nelle emorragie, negli spandimenti di sangue che occorrono nel parenchima degli stessi tessuti. È un fatto conosciuto da tutti che quando una parte del corpo viene colpita o contusa, s'infiltra immediatamente di sangue, e che nei giorni consecutivi si colora in verdastro e quindi in giallo bleuastro, colorazioni che sono da non altra cosa prodotte che da modificazioni della materia colorante del sangue infiltrata nei tessuti in cui ebbe luogo lo spandimento sanguigno. La colorazione infatti dei tessuti si produce in codesto caso per la ragione che i corpuscoli rossi del sangue allorchè sono fuorusciti dai vasi, perdono prontamente la loro emoglobina la quale si discioglie dapprima nel liquido che imbeve il tessuto, e quindi vi si decompone, liberando così l'ematosina, la quale trattiene tutto il ferro della emoglobina e comunica ai tessuti, a seconda della sua quantità, quelle diverse colorazioni che ordinariamente svaniscono più o meno sollecitamente, ve-

nendo l'ematosina mano a mano decomposta e riassorbita. In molti casi peraltro dopo il riassorbimento della materia colorante del sangue il tessuto ove ebbe luogo lo stravaso trovasi infiltrato da un pigmento rosso-giallo, bruno o nero che esaminato al microscopio si presenta formato da granulazioni sferoidali, larghe da 1 a 20 micromill.: queste spesse volte trovansi frammiste a cristalli romboidi-obliqui, di un bel colore di rubino, costituiti dalla *ematoidina*, (V. Tav. II, Fig. 5, *ce, ce,*) la quale deriva dalla decomposizione della stessa ematosina, ed è un composto chimico in cui un equivalente di acqua (H_2 O) ha sostituito un equivalente di ferro (Fe) che trovavasi nell'ematosina: la ematoidina dunque è priva affatto di ferro. L'ematoidina, sebbene raramente, cristallizza pure sotto forma di aghi rosso-gialli, isolati o riuniti in piccoli fasci. Per questo fatto della possibile produzione di un pigmento dalla materia colorante del sangue stravasato in seno ai tessuti, e constatato per l'osservazione microscopica, si è creduto di poter sanzionare l'opinione antichissima sostenuta dalla generalità dei patologi, cioè che la massima parte delle pigmentazioni dei tessuti animali derivassero da stravasi sanguigni avvenuti nella sostanza degli stessi tessuti. Il Virchow è stato il primo ad affermare codesta opinione colle sue ricerche sulle trasformazioni che subiscono gli stravasi sanguigni, concludendone che in buon numero di casi i corpuscoli sanguigni isolati o raccolti in massa si raggrinzano, si spezzettano e finiscono col trasformarsi in pigmento; ma che per lo più abbandonano la loro materia colorante al liquido circostante, la quale dopo alcuni giorni e talvolta dopo al-

cune settimane, si concreta in piccoli granuli gialli o rossicci, il cui volume varia da quello della più piccola molecola a quello di un corpuscolo sanguigno. Ma queste ultime conclusioni del Virchow sulla provenienza dei pigmenti ematici dalla ematosina libera, furono in appresso contraddette dagli esperimenti del Langhans, dai quali sarebbe risultato che la materia colorante del sangue fuoruscita dai globuli e disciolta nei liquidi interstiziali dei tessuti, non è per se stessa capace di generare il pigmento, di cui si trovano infiltrati i tessuti in mezzo ai quali si produsse uno stravaso sanguigno. Il Langhans prese del sangue, lo sottopose alla congelazione e quindi lo riscaldò per ottenere così il disfacimento dei corpuscoli rossi e la liberazione della loro materia colorante: iniettò questo sangue così trattato, sotto la pelle degli animali, cercando in tal guisa di riprodurre quanto avviene naturalmente nel caso degli stravasi sanguigni interstiziali ; ma non gli fu possibile constatare nelle parti iniettate la più piccola traccia di pigmento, poichè la materia colorante del sangue dopo alcuni giorni veniva completamenle riassorbita. Da questo esperimento il Langhans si credette autorizzato a concludere che dalla materia colorante del sangue disciolta ed infiltrata nei tessuti, non si produce pigmento. Iniettando invece del sangue fresco sotto la pelle degli animali, dal secondo al quarto giorno trovò la massa inoculata, circondata da numerose cellule linfatiche nel cui protoplasma si vedevano racchiusi da uno sino a dieci corpuscoli rossi quasi inalterati, mostrandosi soltanto un poco più piccoli e di colore più oscuro; rinvenne infine delle cellule simili a quelle che si trovano

normalmente nella milza e nel midollo delle ossa, le così dette *cellule globulifere*, nelle quali si veggono i globuli rossi nei diversi stadii della loro trasformazione in granuli pigmentari. Secondo il Langhans dunque i granuli del pigmento non deriverebbero dalla ematosina libera e disciolta, sibbene dai globuli rossi inclusi negli elementi linfatici, dopo la cui distruzione i granuli pigmentari si troverebbero liberi in mezzo al tessuto in cui ebbe luogo l'emorragia.

I granuli di ematosina si disciolgono, ma lentamente negli acidi e negli alcali concentrati; trattati col ferrocianuro potassico, e con l'aggiunta di una piccola quantità di acido cloroidrico, dànno la nota e caratteristica reazione del ferro: codesti granuli si conservano per lunghissimo tempo inalterati e forse per sempre in alcuni tessuti. La formazione di questo pigmento granuloso non esige che abbiano avuto luogo abbondanti emorragie, infatti suole riscontrarsi di preferenza laddove si produssero più volte dei piccoli stravasi, ed anche una semplice diapedesi dei corpuscoli sanguigni dalle pareti vasali; ed è per questo appunto che s'incontrano frequentemente dei granuli pigmentarii lungo la parete esterna dei vasi sanguigni ed incorporati nelle cellule linfatiche dell'avventizia. Con l'andar del tempo questo pigmento granuloso perde il suo colore giallo rossastro, e diviene dapprima bruno e quindi nero del tutto; col cambiamento di colore acquista una maggior resistenza ai reattivi, di maniera che rimane inalterato sotto l'azione della liscivia di potassa. Non di rado, anzi nella maggior parte dei casi, insieme al pigmento granuloso si trovano dei pigmenti cristallini, costituiti come già vi ho detto, dalla ematoidina,

che differisce dalla ematosina e dal pigmento granuloso per la mancanza del ferro. L'ematoidina è solubile nel cloroformio e trattata con gli acidi minerali concentrati, specialmente con l'acido solforico, poco a poco si scioglie, passando dal proprio colorito rubino al verde, al bleu, al rosa ed al giallo. — I pigmenti ora descritti e che sono derivati organici della sostanza colorante del sangue, si trovano nei tessuti commisti talvolta ad un'altra specie di pigmenti costituiti, secondo Kunkel, da una combinazione anorganica di ferro, e precisamente dall'ossidrato di ferro. Questo occorre sopratutto per le pigmentazioni che succedono ai grandi stravasi, in cui l'emoglobina si decompone totalmente sul posto, mentre il ferro divenuto libero sotto forma di composti ossidati vi rimane, mostrandosi concretato in zolle pigmentarie gialle o brune. — Ora qualunque si voglia essere il modo onde si producono i pigmenti dal sangue fuoruscito dai vasi e raccolto in mezzo ai tessuti, non havvi alcun dubbio che essi derivino dalla materia colorante, ossia dalla emoglobina contenuta nei corpuscoli rossi. A codesta produzione di pigmenti dal sangue stravasato, si debbono quindi riferire le colorazioni di tutte le cicatrici apopletiche, quelle che si riscontrano nelle membrane di nuova formazione della pachimeningite emorragica, la pigmentazione delle cellule del fegato noce moscata, e quella delle cicatrici nelle ulcerazioni cutanee. In tutti questi casi e in tutti gli altri consimili la pigmentazione più o meno circoscritta dei tessuti è sempre prodotta dai corpuscoli sanguigni pervenuti per una cagione qualunque fuori dell'alveo circolatorio, cioè a dire estravasati, sia che il pigmento proceda dalla

diretta trasformazione dell'emazie in granuli pigmentari, sia che questi procedano dalla emoglobina disciolta e decomposta in mezzo ai tessuti.

Ma dove la interpretazione dell'origine e del modo di formazione del pigmento ebbe ad incontrare le più serie difficoltà, fu quando il pigmento si rinvenne nel torrente circolatorio, nell'interno cioè dei vasi sanguigni, fatto codesto che si verifica talvolta nell'induramento bruno dei polmoni e costantemente in quella forma di discrasia sanguigna che si genera nell'infezione malarica e che viene dai patologi designata col nome di *melanemia.* Per l'induramento bruno dei polmoni l'Orth ritiene che il pigmento si formi in quei capillari nei quali il circolo rimase intercettato, per la ipertrofia del connettivo interstiziale, che si produce quale risultato finale del processo proprio di cosiffatta forma di pneumonite cronica; ed infatti allorchè il sangue ristagna in capillari posti fuori di azione, vale a dire non più comunicanti con quelli nei quali il circolo si mantiene, viene a trovarsi presso a poco in quelle medesime condizioni in cui trovasi allorquando è stravasato in mezzo ai tessuti, e dove si trasforma in pigmento.

Rispetto alla melanemia la questione della genesi del pigmento ha dato occasione a molte ed importanti ricerche e a differenti interpretazioni, dappoichè quantunque non siavi alcun dubbio che il pigmento della infezione malarica sia anch'esso un prodotto di trasformazione della emoglobina, essendo questo provato dalla presenza del ferro in esso contenuto (Perls. Virch. Arch. Bd. XXXIX pag. 42), sono state addotte opinioni totalmente discordi sul modo e sulla sede

della sua produzione. Passiamone in rassegna le principali tanto per conoscere la storia di questa importante questione di fisiopatologia generale, quanto per giudicare quale di esse meriti di essere a preferenza accettata, come la meglio fondata sui fatti e sulle ricerche sperimentali.

Le differenti opinioni addotte sulla genesi della melanemia possono raccogliersi in due gruppi distinti: in quelle del primo gruppo si difende l'origine del pigmento dalla metamorfosi che i globuli rossi o la materia colorante del sangue subirebbero nel parenchima della milza: nell'altro gruppo si sostiene la genesi intravasale del pigmento, ma pur sempre dalla materia colorante del sangue. Una delle ipotesi spettanti a quelle del primo gruppo fu sostenuta dal Virchow (1), il quale avendo rinvenuto numerose cellule pigmentate nel sangue e nella milza di un individuo morto idropico, in conseguenza di ripetuti accessi di febbre malarica, suppose che il pigmento si formasse nella milza, e che la melanemia fosse una discrasia procedente da un'alterazione della medesima. Il Frerichs (2) pur consentendo nella ipotesi del Virchow, ammise che anche il fegato potesse partecipare alla formazione del pigmento. Quanto al modo poi onde la materia colorante del sangue si trasformerebbe in pigmento, il Frerichs ritiene che questo si generi per la distruzione dei globuli sanguigni che ristagnano nelle lacune della milza, divenuta iperemica sotto la influenza del-

(1) Die Cellular Pathologie. — Berlin, 1881.
(2) Traité pratique des maladies du foie. (Traduction par Dumenil et Pellagot). — Paris, 1862.

l'infezione malarica. Spiega poi come nella sola iperemia malarica della milza si produca il pigmento, coll'ammettere che in forza dell'infezione si dia luogo ad alterazioni chimiche dei succhi splenici, per le quali resterebbero distrutti i corpuscoli rossi e si produrrebbe il pigmento. Cosiffatte ipotesi del Virchow e del Frerichs furono combattute dall'Arnstein (1) che fu il primo a propugnare l'idea della genesi intravasale del pigmento nella melanemia: questi infatti credette di poter affermare che il pigmento non formasi nella milza, sibbene nel sangue circolante e durante l'accesso febbrile. Secondo esso durante l'accesso una quantità più o meno considerevole di globuli rossi resterebbe distrutta; dalla materia colorante resa libera e disciolta nel plasma sanguigno, si formerebbe il pigmento che generalmente resterebbe subito ingoiato dai corpuscoli bianchi, per mezzo dei quali verrebbe trasportato e deposto in quegli organi, in cui le correnti dei liquidi circolanti sogliono rallentarsi, ed in cui perciò sogliono pure arrestarsi ed accumularsi le sostanze corpuscolari contenute nel sangue; quali organi sarebbero appunto la milza, il fegato e il midollo delle ossa. Secondo l'Arnstein dunque la melanemia si produrrebbe primitivamente nel sangue e la melanosi ossia la infiltrazione pigmentaria degli organi diversi del corpo, sarebbe un fatto consecutivo. Anche il Kelsch (2) sostiene la

---

(1) Bemerkungen über Melanemie und Melanose. (Virchow's *Archiv. Bd.* 61.

(2) Contribution à l'anatomie pathologique des maladies palustres endémiques. Observations sur l'anémie, la mélanémie et la mélanose palustres. (Archiv. de physiologie normale et pathologique, 2e Série, T. 2.

formazione primitiva del pigmento nel sangue circolante, e dalla materia colorante del sangue proveniente dalla distruzione dei globuli rossi: codesta distruzione sarebbe rilevantissima, tantochè si può affermare esservi ben poche malattie capaci di produrre una oligocitemia tanto rapida e grave quanto quella che si può constatare nella infezione malarica: bastano infatti tre o quattro settimane di febbre quotidiana semplice o terzanaria per abbassare, secondo le osservazioni di Kelsch, la cifra dei globuli da 5 milioni per mm° c°, che si hanno nello stato normale, ad 1 milione e talvolta a mezzo. Oltre a questa diminuzione dei globuli rossi il Kelsch ha trovato nel sangue dei malarici e segnatamente nei casi di perniciosa, del pigmento libero o incluso in piccole masse jaline, ma per lo più contenuto entro le cellule bianche. Oltre a questi elementi melaniferi ne rinvenne pure degli altri di forma variabilissima, e di differenti dimensioni nella vena splenica e nella porta. Non crede peraltro che alcuni di codesti elementi melaniferi possano rappresentare lo stroma dei globuli rossi scolorati, non essendogli riuscito di scuoprire in essi i vari stadii di trasformazione della emoglobina in granuli pigmentari.

Oltremodo importanti per la genesi della melanemia sono i recenti lavori del Laveran (1) e del Richard (2). Il Laveran ha creduto di poter concludere dalle sue osservazioni che

---

(1) Nature parassitaire des accidents de l'impaludisme. — Paris 1881. Comptes rendus 1882.

(2) Sur le parasite de la malaria. — Comptes rendus 1882.

gli elementi melaniferi constatati e descritti dal Kelsch, nel sangue dei malarici, e diversi dalle cellule bianche pigmentate, rappresentino altrettanti elementi parassitari a differenti periodi della loro vita. Il Laveran descrive parecchie forme di cosiffatti elementi melaniferi ed aventi dimensioni diverse: le forme più piccole che sono di figura sferica, e come le più grandi, trasparenti e fornite di granuli pigmentari mobili, o immobili, il Laveran le ha trovate ora isolate, ora riunite, ed ora aderenti all'emazie ed ai leucociti. Alla periferia di alcuni elementi melaniferi più grandi ha constatato l'esistenza di sottili filamenti animati da movimenti rapidissimi, ed aventi l'estremità libera alquanto rigonfia: questi filamenti che possono distaccarsi e muoversi liberamente in mezzo all'emazie, rappresenterebbero, secondo il Laveran, l'elemento parassitario nello stato perfetto. Stando alle osservazioni del Marchiafava e del Celli (1) codesti filamenti mobili che si distaccano dai globuli rossi, osservati dal Laveran deriverebbero da un'alterazione speciale del protoplasma degli stessi globuli, indotta dall'azione del calore, e tanto del calore artificiale, quanto del calore esagerato dell'organismo in istato febbrile. — Il Richard associandosi completamente alle conclusioni del Laveran, dissentì in parte dalle sue osservazioni rispetto alla ubicazione delle piccole forme pigmentate, che invece di ritenerle aderenti ai corpuscoli rossi, affermò esistessero nel-

(1) Sulle alterazioni dei globuli rossi nella infezione da malaria e sulla genesi della melanemia. R. Accademia dei Lincei 1883-84. (V. vol. II, delle mie lezioni — *Etiologia*, — pag. 664).

l'interno dei medesimi, nei quali si svilupperebbero e ne uscirebbero nello stato perfetto.

Le osservazioni del Kelsch, del Laveran e del Richard, formano il punto di partenza delle ricerche sperimentali recentemente istituite nel nostro laboratorio di anatomia patologica dal Marchiafava e dal Celli sulla genesi del pigmento nella infezione palustre (1). Questi hanno condotto le loro osservazioni sui febbricitanti malarici dei nostri grandi ospedali. L'esame del sangue è stato fatto da essi secondo il metodo di preparazione adoperato dal Koch e dall'Ehrlich per la ricerca dei microrganismi parassitari e degli elementi cellulari contenuti nei liquidi. Io non istarò a riferirvi in tutti i loro dettagli le osservazioni fatte da essi, interessandomi soltanto farvi conoscere ed apprezzare i risultati delle medesime, e le deduzioni che se ne possono trarre rispetto alla soluzione definitiva della importante questione concernente il modo e la sede di formazione del pigmento nell'infezione malarica. — Nel sangue degl'individui affetti da codesta infezione hanno osservato, in mezzo ai globuli rossi normali, altri globuli rossi nel cui protoplasma colorato o no dal turchino di metile, si producono una serie di alterazioni successive che terminano con la conversione del globulo rosso in un corpo jalino, ripieno di granuli pigmentari. Nei primordi dell'alterazione del globulo rosso appariscono nell'interno del suo protoplasma uno o più corpicciuoli, generalmente rotondi, in vario modo disposti, e che si colorano

(1) Memoria citata.

più o meno intensamente con lo stesso turchino di metile: codesti corpicciuoli somigliano moltissimo ai micrococchi. Mano mano che l'alterazione del globulo progredisce i corpuscoli iniziali anzidetti aumentano di volume o si fondono insieme per dar luogo alla formazione di piccole masse di figura variabilissima e talora molto irregolari, che restano anch'esse colorate dal turchino di metile, e presentano nel loro interno un numero più o meno grande di granuli o zolle di pigmento nero o bruno rugginoso: codeste masse pigmentate in alcuni globuli si veggono tanto voluminose da occupare la massima parte del globulo: nei gradi estremi dell'alterazione scomparisce ogni traccia delle masse anzidette ed il globulo trovasi alla fine convertito in un corpo di aspetto jalino e ripieno di granuli di pigmento e che in ultimo disgregandosi, libera il pigmento incluso, che ingoiato dalle cellule bianche viene da esse trasportato e depositato nella milza, nel midollo osseo e nel fegato che sono, come sapete, i naturali serbatoi di codesta sostanza. I risultati delle osservazioni del Marchiafava e del Celli non potrebbero essere più efficaci per affermare la genesi del pigmento malarico dal protoplasma dei globuli rossi del sangue. Havvi purnondimeno un fatto sul quale non posso non richiamare la vostra attenzione, e questo si riferisce all'assoluta mancanza del ferro nel pigmento intraglobulare, non essendo riuscito al Marchiafava ed al Celli di ottenerne la nota reazione per mezzo del ferrocianuro potassico e l'acido idroclorico: posto infatti che la produzione del pigmento abbia luogo per una metamorfosi dell'emoglobina nell'interno stesso dei globuli, com'essi credono, rimarrebbe inesplicata la mancanza del

ferro nel pigmento stesso, sapendosi sopratutto per le ricerche del Perls, che tutti i pigmenti provenienti dalla materia colorante del sangue, purchè non siano cristallini, dànno sempre la reazione del ferro, e che la mancanza di tale reazione contraddice alla derivazione ematogena del pigmento. Ho creduto di dover segnalare codesto fatto, meritando per la sua singolarità di non essere trasandato; con tuttociò io non intendo con questo di muovere questione alcuna sulla natura e sull'origine del pigmento constatato nei globuli sanguigni dal Marchiafava e dal Celli nell'infezione malarica, chè molto probabilmente gli studi ulteriori potranno render ragione della mancata reazione del ferro, ed affermare così definitivamente i risultati delle loro importanti ricerche.

Sulla causa della trasformazione della emoglobina in pigmento nell'interno dei globuli nulla sappiamo di positivo. La comparsa di granuli sferici che si colorano intensamente con alcuni colori di anilina, constatati in sui primordi dell'alterazione dei globuli rossi nella melanemia, fecero balenare nella mente dei menzionati osservatori l'idea che quei corpicciuoli fossero probabilmente microrganismi penetrati nel protoplasma dei globuli stessi. Per verità qualora una simile idea avesse potuto conseguire una piena conferma dai fatti, la questione della etiogenesi della melanemia, si sarebbe potuta dire risoluta in modo definitivo, in quanto che la presenza d'un microrganismo parassitario nell'interno dei globuli sanguigni, avrebbe reso ben conto delle trasformazioni della emoglobina, e della genesi del pigmento; ma sventuratamente i tentativi di coltura

dei sospettati microfiti fatti dal Marchiafava e dal Celli, non ebbero quel risultato che si sperava e si è dovuto, per ora almeno, rinunciare al seducente concetto. Ad ogni modo la presenza nel protoplasma dei globuli rossi del sangue degli anzidetti corpicciuoli, qnalunque ne voglia essere la natura e l'origine costituirebbero, a quanto sembra finora, un'alterazione specifica, caratteristica dell'infezione malarica, imperocchè sebbene possano talvolta non rinvenirsi, ciò che sopratutto può occorrere nelle forme leggiere della infezione, nei casi tutti di perniciose comitate e di febbri subcontinue che sono state studiate dal Marchiafava e dal Celli, sono stati rinvenuti costantemente; cosicchè la loro presenza potrebbe ben costituire un criterio diagnostico valevolissimo della infezione malarica, tanto più che finora non è stato possibile constatarne la esistenza in altre malattie d'infezione. Riepilogando dunque la storia della melanemia per ciò che riguarda la genesi del pigmento, possiamo concludere che la dottrina che difende la formazione intravasale del pigmento stesso dev'essere preferita a quella che ne riponeva l'origine in un'alterazione del parenchima splenico indotta dalla infezione malarica, ed oggi segnatamente, che i recenti lavori compiuti nel nostro Istituto, sono pervenuti a confermare il fatto sospettato, ma non ammesso dal Kelsch, della formazione endoglobulare dello stesso pigmento.

In tutti i tumori, a motivo delle emorragie che possono occorrere in mezzo al loro tessuto, si riscontrano non di rado delle pigmentazioni del colore dell'ocra o bruno-rugginose, derivanti esse pure da metamorfosi della materia colorante del sangue. V'hanno peraltro dei tumori i quali

sono specialmente caratterizzati dalla presenza di una quantità di pigmento accumulato nell'interno dei loro elementi cellulari, rapporto ai quali nulla si conosce finora di positivo circa l'origine e il modo di formazione del pigmento medesimo. Codesti tumori appartengono alla specie dei nevi pigmentari e delle verruche e a quella varietà di sarcomi e di carcinomi (V. Tav. II, Fig. 5, *a*, *a*, *b*, *b*), che vengono distinti con l'epiteto di melanotici, essendosi dato il nome di *melanina* al pigmento granulare bruno che si rinviene negli elementi cellulari di codesti neoplasmi, ed a cui devesi il colorito più o meno nereggiante che essi presentano. Sulla provenienza e sul modo di formazione di codesto pigmento, come vi ho detto, nulla ancora sappiamo di positivo. Se ne è esclusa dalla maggior parte dei patologi la provenienza dal sangue per non essersi potuto constatare in esso la presenza del ferro, sia trattando il pigmento col ferrocianuro potassico e l'acido cloroidrico, sia bruciando i tumori ed analizzando le ceneri. Ad onta di ciò il Gussenbauer avendo tentato di indagare la genesi della melanina nei tessuti pigmentati (1) ha creduto di poterla far derivare dalla materia colorante del sangue, dimostrando che in codesti tumori si trovano i vasi sanguigni qua e là trombizzati, e che la sostanza colorante dei globuli trasudando per diffusione dalle pareti vasali, si infiltrerebbe nel tessuto dapprima e quindi precipiterebbe sotto forma di granuli nell'interno degli elementi cellulari. Questa asserzione del Gussenbauer avrebbe avuto pure una conferma nelle

---

(1) Virchow's *Arch.*, Bd. 63.

comunicazioni fatte dal Kunkel nel 1881 (1), sulla possibilità d'isolare dai tumori melanotici un pigmento contenente ferro. Con tuttociò ad onta di codeste affermazioni in favore della provenienza del pigmento nero dei tumori melanotici dalla materia colorante del sangue, noi ci troviamo sempre nell'impossibilità di dire per quali trasformazioni la emoglobina si convertirebbe in pigmento.

L'esistenza d'altronde di pigmentazioni dei tessuti, le quali non stiano in alcun rapporto immediato e diretto con la materia colorante del sangue non può essere posta in dubbio da alcuno; ed infatti oltre alla esistenza delle diverse pigmentazioni fisiologiche (pigmento dell'epitelio retinico, delle cellule coroidee, delle cellule della rete di Malpighi, ecc.) le quali non derivano certo direttamente dal sangue, una prova evidente di questo fatto nel campo della patologia l'abbiamo in quelle pigmentazioni dei tessuti prodotti dalle materie coloranti della bile.

Allorquando per una cagione qualunque resta impedito il deflusso della bile, questa per mezzo dei linfatici del fegato e quindi del condotto toracico passa nel sangue e la sua materia colorante in parte va ad infiltrare i tessuti del corpo, e in parte ne viene eliminata insieme alle urine. La presenza della bile nel sangue si riconosce facilmente al colorito giallo diffuso, e talvolta, come occorre nei casi gravi, al colorito bruno rameico della pelle, non che pel giallore della congiuntiva oculare, che si mostra anche nei gradi più leggieri della infiltrazione biliare e quando la pelle non presenta veruna colorazione.

(1) Sitzungsb. der physical med. Gesell. in Vürzburg.

Codesto stato dell'organismo viene designato dai clinici col nome d'*ittero* o d'*itterizia* derivante, secondo Areteo, dal greco ἰκτίς, che significa *donnola dagli occhi gialli*, e secondo altri dal nome di un uccello giallo, alla vista del quale, il volgo credeva di potersi liberare da siffatta malattia. La bile imbeve per lo più i tessuti in una maniera diffusa. Nei neonati i quali fin dal 2° o 3° giorno vanno facilmente soggetti ad ittero lieve, e non di rado anche a delle forme più o meno gravi, si trovano spesse volte dentro i vasi sanguigni di diversi organi e più specialmente entro i canalini uriniferi, accumulate in quantità rilevante delle forme cristalline rappresentate da aghi o da tavole romboidali, di colore rosso rubino costituite dalla così detta *bilirubina*, e che per l'aspetto sono affatto simili ai cristalli di ematoidina. Negli adulti raramente s'incontrano cosiffatti cristalli nei reni, ma si trovano qualche volta nel fegato: in essi invece sono più frequenti i pigmenti granulari gialli o bruni, che trovansi accumulati sopratutto nelle cellule epatiche, negli epiteli renali e nel lume dei canalini uriniferi. Si ritiene che codesti granuli non siano costituiti dalla sola materia colorante della bile, ma che vi si trovi pure commista una sostanza albuminoide. La presenza di codesti granuli nel fegato fornisce al parenchima una tinta verde olivastra, in alcuni casi diffusa, in altri limitata al solo centro degli acini che assumono allora un colorito piuttosto giallo dorato.

Vi ho detto che l'itterizia si determina quante volte rimanga impedito per una qualunque ragione, che qui non è il luogo di esaminare, il deflusso normale della bile. In tutti

i casi pertanto nei quali si produce codesto ostacolo alla escrezione della bile per le vie ordinarie, si ha un ristagno, una stasi della bile stessa nel fegato, ristagno che rappresenta perciò il vero momento causale dell'ittero, donde il nome d'*ittero da stasi* con cui suole specificarsi in codesto caso. Ma oltre alla stasi havvi molto probabilmente anche un'altra ragione, parimenti di ordine meccanico, capace di dar luogo al riassorbimento della bile, sulla quale il Frerichs ha richiamato l'attenzione e che consisterebbe in una diminuzione della pressione nei capillari della vena porta, per la quale si produrrebbero anormali diffusioni della bile che invece di fluire totalmente per le vie proprie, prenderebbe anche quelle della linfa e del sangue. A codesti due modi meccanici di produzione della itterizia si riportano quelle forme che diconsi *da assorbimento o itterizia epatogena,* in quanto che il coloramento dei tessuti dipende dalla penetrazione della bile non escreta, non eliminata, nelle vie del circolo linfatico e sanguigno, e quindi nella sostanza dei tessuti. Oltre a codesto ittero epatogeno o meglio da riassorbimento, si vuole che possa prodursi pure un ittero per dissoluzione dei corpuscoli rossi nel sangue nell'interno stesso dei vasi, un ittero perciò specificato coll'epiteto di *ematogeno* o anche indicato col nome d'*ittero chimico.* Il fondatore della dottrina di un ittero ematogeno, dottrina contestata da parecchi patologi, fra cui è anche il nostro Primavera di Napoli, è stato il Kühne, il quale ha cercato dimostrarne la possibile esistenza per mezzo di ricerche sperimentali. Il Kühne trovò pigmenti biliari nelle urine, dopo avere iniettato nei vasi degli animali del sangue, del quale

aveva preventivamente distrutto i corpuscoli rosei, mediante la congelazione e il riscaldamento consecutivo. Questa dottrina ematogena dell'itterizia si baserebbe pertanto sul concetto della formazione dei pigmenti biliari nel parenchima epatico dalla materia colorante del sangue. Nell'esperimento del Kühne aumentando la produzione di codesti pigmenti, per le iniezioni di sangue contenente globuli rossi disfatti, l'eccesso dei pigmenti prodotti si riverserebbe nel sangue. Insieme all'esperimento del Kühne, un certo numero di altri fatti sperimentali e di osservazioni cliniche terrebbe pure ad appoggiare la possibile esistenza di un ittero ematogeno. La comparsa della materia colorante della bile nelle urine, e la manifestazione dell'itterizia dopo le iniezioni di acqua nel sangue, o dopo quelle di acidi diversi capaci di operare la dissoluzione dei corpuscoli ematici, ne fornirebbero già una prova abbastanza attendibile. Nell'avvelenamento per fosforo poi, si trovano tutti i fenomeni caratteristici dell'ittero grave, senza che possa discoprirsi alcun ostacolo alla escrezione della bile: altrettanto occorre nella pioemia e nella febbre gialla. Il Leyden che per rendersi conto della insorgenza della itterizia in consimili casi si appoggia interamente alla dottrina del Kühne, afferma di non avere giammai rinvenuto nelle urine dei malati la presenza degli acidi biliari, i quali vi si troverebbero invece, a quanto sembra, nei casi di semplice ittero meccanico o da assorbimento. E questa ritenzione degli acidi biliari nel sangue, potrebbe essere pure annoverata tra le ragioni della distruzione dei globuli rossi, sapendosi che gli acidi biliari hanno appunto la funesta prerogativa di produrre codesto effetto. In con-

clusione dunque non mancherebbero certo argomenti per ammettere la dottrina di un ittero ematogeno, ed attribuirle in pari tempo un'importanza tutta speciale in quei casi d'ittero pernicioso, in cui si hanno ragioni per ammettere una copiosa distruzione di corpuscoli rossi del sangue, ed escludere l'origine della itterizia da ostacoli meccanici al deflusso della secrezione biliare. Contuttociò se ripensiamo all'enorme distruzione dei globuli rossi, che avverrebbe, come vi ho detto, nella infezione malarica, e alla relativamente rara complicazione della itterizia nei casi di codesta infezione, non si può a meno di rimanere dubbiosi sulla possibilità della genesi della itterizia, così detta ematogena, nel modo escogitato dal Kühne.

Ad esaurire questo argomento sulla pigmentazione dei tessuti, vi riferirò brevemente quanto si conosce intorno alla genesi del pigmento nelle degenerazioni adipose, e su quelle forme di pigmentazione dei tessuti che sono subordinati all'attività metabolica delle cellule (1).

Le sostanze grasse hanno pure la proprietà di colorarsi, ossia di trasformarsi in pigmenti: si osserva infatti abbastanza frequentemente che sotto l'azione del calore e dell'aria i grassi, specialmente se sono stati preventivamente condensati a bagnomaria, acquistano un colorito giallo o brunastro. Ma anche nell'interno del corpo si verificano spesso delle colorazioni

(1) Per attività metabolica delle cellule vuolsi intendere quella proprietà inerente al loro protoplasma, in forza della quale si generano in esso delle trasformazioni molecolari, da cui traggono origine differenti prodotti, che nel caso in questione, sono rappresentati da sostanze colorate ossia dai pigmenti.

in certe date condizioni, che portano a supporre la possibilità di un intimo rapporto tra la formazione del grasso e quella dei pigmenti. Ed infatti non è raro incontrare pigmentazioni dei tessuti combinate alla loro degenerazione adiposa: e ciò che deve anzitutto notarsi in consimili casi, si è che i pigmenti che si formano, differiscono dai pigmenti ematogeni, specialmente per la mancanza del ferro. Quale esempio veramente tipico di cosiffatta pigmentazione dei tessuti dalle sostanze grasse, può servire il processo di formazione del così detto *corpo luteo.* Dicesi corpo luteo il follicolo di Graaf, dopo trascorsi alcuni mesi dalla fuoruscita dell'ovicino: è costituito da una massa di tessuto denso e di color giallo, che si estende dall'apertura dello stesso follicolo, indicata da una specie di cercine, fin dentro la cavità del medesimo, e che racchiude uno stravaso ora sieroso, ora emorragico. Il colorito giallo del tessuto del corpo luteo non è già il prodotto di una emorragia, sibbene quello di una proliferazione delle cellule della teca follicolare, che si trasformano quindi in una massa grassa, granulosa e giallastra simile al torlo dell'uovo dei volatili, e di cui presenta all'esame microscopico gli stessi globuli. Questa specie di pigmento grasso fu estratto dai corpi lutei dallo Städeler e dall'Holm i quali credettero, ma erroneamente, che fosse costituito da ematoidina: il Thudichum ha dato a questo pigmento il nome di *luteïna.*

Tra le formazioni di pigmento dalle sostanze grasse dobbiamo annoverare pur quelle che sotto la forma e l'aspetto di granuli giallo-bruni ci presentano le cellule gangliari del cervello, del midollo spinale, del simpatico e le fibre muscolari del cuore, pigmentazioni che sogliono verificarsi nell'orga-

nismo quando esso ha raggiunto il periodo della maturità, e specialmente allorchè esistono alterazioni che disturbano la nutrizione dei tessuti nei quali sogliono rinvenirsi.

S'incontrano infine in parecchi tessuti del corpo, tanto nelle condizioni normali, quanto in condizioni morbose, delle pigmentazioni la cui origine non può essere riportata ad alcuno dei diversi modi di formazione dei pigmenti che abbiamo finora studiato.

In quest'ultima serie di pigmentazioni dobbiamo annoverare il pigmento coroideo normale, e quelle pigmentazioni patologiche della rete malpighiana che si producono abbastanza spesso sotto l'influenza della luce solare, ed in certi rari casi, nella così detta malattia di Addison, per esempio, per l'azione di cause che finora restano completamente sconosciute. — Gl'individui che trovansi frequentemente e per lunghe ore esposti all'azione dei raggi solari presentano un coloramento della cute in quelle parti del corpo che rimasero esposte alla luce, sotto forma di macchie giallognole o brune, per lo più molto ravvicinate tra loro, e di una grandezza variabile fra quella di una testa di spillo e quella di una lenticchia: queste macchie che sono conosciute sotto i nomi di *efelidi* o di *lentiggini*, nell'inverno sogliono impallidire e sparire anche del tutto; la qual cosa avviene parimenti col sottrarre le parti all'influenza della luce. Oltre a queste pigmentazioni dipendenti dall'azione della luce solare, la cute ne presenta pure delle altre delle quali non solo ignoriamo il modo di formazione, ma le cause ancora sotto la cui influenza sogliono manifestarsi. Fra queste vi rammenterò anzitutto le macchie conge-

nite, il così detto *Noevus spilus* (voglia), che vedesi per lo più congiunto ad indurimento ed ipertrofia della pelle; quelle macchie che appariscono come scoloramenti parziali della pelle stessa, ed infine quelle pigmentazioni nere o brune, sotto forma di macchie circoscritte, o più o meno diffuse in diverse parti del corpo (nigrities), che si riscontrano a preferenza nei vecchi e negli individui caduti in istato di marasmo. Le pigmentazioni della cute in tutti questi casi non ci rappresentano che il fatto di un'alterazione puramente locale, di una formazione eccessiva di pigmento nel protoplasma delle cellule malpighiane, non accompagnandosi ad alcun serio disturbo nello stato generale della economia, la qual cosa invece occorre precisamente in quella singolare malattia di cui vi ho fatto cenno poc'anzi, la malattia di Addison, o morbo bronzino, nella quale la pigmentazione più o meno bruna che si vede diffusa a tutta la superficie del corpo, è costantemente accompagnata da uno stato di anemia e di debolezza generale, che aumentando sempre più, termina con la morte dell'individuo nel termine di uno o due anni. Nelle autopsie praticate in codesti casi, s'incontrano quasi sempre delle alterazioni nelle capsule surrenali, caratterizzate o da infiammazioni croniche, con formazioni di depositi caseosi, o da veri processi neoplastici. Quale rapporto poi vi sia fra le alterazioni delle capsule surrenali e la pigmentazione bruna della pelle, è ciò che noi ignoriamo completamente, almeno nello stato attuale della scienza: quello che si può asserire soltanto rapporto alla natura del pigmento che si accumula nelle cellule della rete di Malpighi nella malattia in discorso, si è che esso non deriva af-

fatto da una diretta metamorfosi del pigmento ematico, la qual cosa resta anche provata dall'assoluta mancanza del ferro. La quasi costante alterazione delle capsule surrenali nella malattia di Addison, ha portato a credere che la pigmentazione della cute che la caratterizza, si potesse trovare in un qualche rapporto genetico con certe speciali sostanze coloranti, per la cui formazione, secondo le ricerche di Arnold, parrebbe che le capsule anzidette contenessero il materiale opportuno. Ma questa è una ipotesi e nulla più, le vere ragioni di questa pigmentazione diffusa della cute, rimane tuttora tra le incognite della nostra scienza. Così pure rispetto alle pigmentazioni cutanee più o meno circoscritte, di cui vi ho tenuto poc'anzi parola, in mancanza di una plausibile e fondata interpretazione, i patologi ricorrono, per ispiegarla, all'accresciuta attività metabolica del protoplasma delle cellule che contengono normalmente il pigmento, e per la quale in certe date circostanze, e sotto la influenza di certe determinate cagioni si produrrebbe in quantità esuberante. Si ricorre a codesta ipotesi, come vi ho detto, in mancanza di una più plausibile e provata interpretazione del fatto, e sopratutto per non potersi derivare l'origine del pigmento, che si produce in consimili casi, da una diretta trasformazione della ematosina. Alla stessa attività metabolica dei protoplasmi cellulari si ricorre eziandio da alcuni, per rendersi conto della genesi del pigmento nelle cellule dei neoplasmi melanotici, nei quali pure, come vi dissi, non è stato possibile finora dimostrarne la provenienza dalla materia colorante del sangue.

LEZIONE DECIMA

DISTURBI PROGRESSIVI DI NUTRIZIONE.

Considerazioni generali. — Lo studio delle neoplasie patologiche, comprende quello delle *rigenerazioni*, delle *ipertrofie*, e dei *tumori*. — Si sviluppano le neoplasie — per l'aumento della energia istogenetica degli elementi anatomici — l'afflusso esuberante dei materiali nutritivi nei tessuti, — l'aumento di capacità dello spazio, — e la diminuzione del consumo della materia. — La solidarietà di codeste condizioni è indispensabile alla genesi delle neoplasie. — Studio particolareggiato di ciascuna delle condizioni anzidette. — Influenza del processo d'infiammazione nella genesi delle produzioni neoplastiche.

Seguendo il programma stabilito per lo studio della patologia del processo di nutrizione, dopo le degenerazioni e le infiltrazioni morbose degli organi e dei tessuti del corpo, alterazioni nelle quali le parti affette si mostrano, per così dire, passive, dobbiamo rivolgere la nostra attenzione sopra una serie di processi, che hanno per effetto di produrre disordini progressivi di nutrizione, il cui risultato finale consiste appunto nel fatto di un reale aumento della sostanza dei tessuti medesimi, nella genesi cioè di prodotti patologici di nuova formazione che i patologi designano sotto il complessivo e generico nome di *Neoplasie* (da νέος nuovo, e πλάσσειν, formare).

Sono oltremodo diverse le forme sotto cui possono presentarsi codeste nuove produzioni morbose. Tenuto conto peraltro della loro natura e dei risultati finali cui pervengono le neoplasie patologiche, possiamo distribuirle in tre gruppi: nel 1° si comprendono le così dette *rigenerazioni*, per le quali, come la stessa parola lo indica a sufficienza, si dà luogo al risarcimento, alla riparazione degli elementi anatomici nei tessuti che subirono per cagioni diverse una distruzione più o meno estesa e profonda della loro sostanza; nel 2° gruppo dobbiamo annoverare quelle nuove formazioni di tessuto, che vengono designate col nome di *ipertrofie* e che hanno per risultato la produzione eccessiva di un tessuto identico a quello da cui si sviluppano; nel 3° gruppo infine si comprendono quelle nuove formazioni che sono dai patologi riunite nella vasta categoria dei *tumori*.

Incominciamo lo studio di codeste alterazioni progressive della nutrizione dei tessuti coll'investigare, sotto un punto di vista generale, le condizioni genetiche della loro produzione.

Allorchè vi tenni parola dell'atrofia dei tessuti, rammenterete avervi detto, come una simile alterazione nutritiva potesse generarsi in quattro differenti maniere, cioè per deficiente attività istogenetica, per mancanza o meglio per insufficienza dei materiali di nutrizione, per l'accresciuta attività dei processi di riduzione organica, ed infine per la diminuzione dello spazio assegnato dalla natura agli organi ed ai tessuti tutti del corpo. Ed ora è ben facile imaginare come, data la esistenza di condizioni diametralmente opposte a quelle ora enunciate, debbano determinarsi dei risultati totalmente contrari, cioè a dire un'abnorme ed esa-

gerata produzione di elementi anatomici. Ed infatti le condizioni fisio-patologiche, sotto la cui influenza si dà luogo costantemente alla genesi delle nuove formazioni, sono: 1° l'aumentata energia istogenetica degli elementi dei tessuti; 2° la esuberanza dei materiali di nutrizione che affluiscono alle parti; 3° la libertà dello spazio, o meglio l'aumento di capacità dello spazio assegnato agli organi ed ai tessuti del corpo; 4° la diminuzione del consumo della materia, ossia il rallentamento dei processi denutritivi. E qui prima di procedere oltre debbo farvi notare che mentre nella produzione delle atrofie basta la esistenza di una soltanto delle condizioni capaci di determinarle, nella genesi delle neoformazioni è necessario che le condizioni causali siano tutte solidarie tra loro, e che tutte, ciascuna per la sua parte e più o meno prevalentemente, concorrano alla produzione delle formazioni neoplastiche. La diminuzione infatti del consumo organico, se non assoluta, per lo meno relativa, è indispensabile all'accrescimento di qualunque tessuto, non potendosi concepire un aumento qualsiasi di volume dei tessuti quando perdura inalterato l'equilibrio che esiste normalmente tra *produzione* e *consumo organico*, essendo necessario nella formazione delle neoplasie, che il consumo, ossia il processo denutritivo, sia costantemente sopraffatto dalla produzione, ossia dal processo assimilativo. Anche la deficienza dello spazio, si opporrebbe sicuramente ad ogni qualunque accrescimento di tessuto, cosicchè l'aumento di capacità dello spazio non può quindi non trovarsi congiunto alle altre condizioni genetiche delle nuove formazioni. Rapporto poi all'attività istogenetica, ossia al po-

tere produttivo degli elementi dei tessuti, debbo dirvi che se la sua manchevolezza può per se sola renderci conto dello arresto di sviluppo ed anco dalla completa atrofia dei tessuti, e di certi tessuti segnatamente, l'aumentata energia dell'attività istogenetica non può da sola rendersi causa delle alterazioni neo-formative degli organi e dei tessuti del corpo, essendo a questo assolutamente indispensabile il concorso di quell'altro momento causale, che è l'afflusso nelle parti di un copioso ed appropriato materiale di nutrizione. Sappiamo infatti che la glandola timo, che alla fine del primo o del secondo anno di vita ha conseguito il suo massimo accrescimento, si atrofizza in appresso e per modo da non restarne che eccezionalmente delle deboli traccie nell'individuo adulto: così pure le ossa cessano dal crescere in lunghezza al 22° anno, poichè essendo lo allungamento delle ossa il risultato della funzione delle cartilagini epifisiarie, si è appunto nell'epoca anzidetta, che il potere produttivo, ossia l'attività istogenetica di codeste cartilagini si esaurisce, e si spegne completamente, nella stessa guisa che per il timo si arresta alla fine del primo o del secondo anno di età. Cosiffatta cessazione dell'attività istogenetica basta dunque per se sola a determinare l'atrofia completa del timo, e lo arresto di accrescimento in lunghezza delle ossa, anzi possiamo dire che codesti risultati non possono essere prevenuti neppure da un maggiore afflusso sanguigno; ed infatti il timo non cessa dall'atrofizzarsi ad onta della pronunziatissima congestione dei vasi del mediastino anteriore che si stabilisce dal secondo anno di vita in poi; e così le ossa non aumentano mai di lunghezza, al di là del ventiduesimo anno,

ad onta della più intensa iperemia che potesse accidentalmente determinarsi a carico delle loro cartilagini epifisiarie. Codesti fatti d'altronde ci provano ancora come l'aumentato afflusso del sangue non possa senza l'accresciuta attività istogenetica determinare per se solo lo sviluppo di una neo-formazione morbosa. Perchè dunque possa effettuarsi la produzione di una neoplasia, perchè possa determinarsi infine un qualsivoglia disturbo progressivo di nutrizione, è necessario che oltre alla esagerata attività istogenetica, si abbiano nelle parti tutte le altre condizioni indicate, e sopratutto un maggior afflusso di sangue, una più rilevante proporzione di liquidi nutritizi, affinchè gli elementi anatomici possano crescere e proliferare in maniera anormale ed esuberante.

Ciò premesso, facciamoci a studiare i singoli momenti etiogenici delle alterazioni neoplastiche, ed affinchè possa essere meglio interpretata e compresa la influenza dell'accresciuta attività istogenetica nella produzione delle neoplasie, ne tratteremo dopo avere dimostrato la parte che vi prendono le altre condizioni fisio-patologiche, in quanto chè lo studio di queste ci porterà a conoscere che l'attività istogenetica dei tessuti, sebbene sia il punto di partenza delle neo-formazioni morbose, è pur nondimeno subordinata costantemente alla esistenza delle altre condizioni che concorrono alla produzione delle medesime.

Rapporto all'accresciuto afflusso dei materiali di nutrizione, considerato quale momento causale nella genesi delle neoplasie, comincierò col dirvi che lo sviluppo di una neoformazione morbosa si può effettuare quante volte abbia luogo nel

sangue un soverchio accumulo del corrispondente materiale di nutrizione; quando la circolazione di una data parte del corpo divenga oltremodo attiva; e quando infine esista quello stato generale della economia conosciuto sotto il nome di *pletora*.

Allorchè vi tenni parola delle adiposi e sopratutto dello ingrassamento del corpo, vi feci conoscere come l'aumento del tessuto adiposo avvenisse per una copiosa introduzione nell'organismo tanto di materiali grassi, quanto di sostanze capaci di fornirne per le trasformazioni ch'esse possono subire nei molteplici processi bio-chimici che si compiono nella intimità dei tessuti della economia. Il grasso dunque allorchè predomina nel materiale di nutrizione e per conseguenza nel sangue viene attratto da quelle cellule che lo contengono normalmente, in copia maggiore dell'ordinario, e ne risulta un esagerato sviluppo del tessuto connettivo adiposo, in quelle località del corpo in cui esso trovasi in condizioni fisiologiche. Si rammenti pure che l'accumulo del grasso nei casi di obesità è favorito eziandio da tutte quelle condizioni che ne diminuiscono il consumo, vale a dire la combustione. L'accumulo eccessivo del grasso nelle cellule del tessuto connettivo adiposo, ci fornisce dunque l'esempio il più evidente della possibile iperplasia di un tessuto, per l'aumentata copia dell'appropriato materiale nutritivo nel sangue.

L'esagerata attività della circolazione locale è in molte circostanze la ragione delle neo-formazioni morbose. Possono addursi non poche osservazioni ed esperimenti a conferma di codesto fatto. Il Paget ha dimostrato praticamente che

quando lo sprone dei galli viene trapiantato sulla loro cresta, che come sapete è un tessuto eccessivamente ricco di vasi sanguigni, cresce enormemente, potendo raggiungere talora fino a 12 cent. di lunghezza. È stato pure osservato che nelle tumefazioni dell'estremità crescono in modo straordinario tanto i peli che le unghie, e che le pareti dei vasi, e non di rado anche i cordoni nervosi si trovano in codesto caso più o meno ipertrofici.

L'osservazione clinica che dimostra come nelle necrosi ossee dell'estremità, la eliminazione del sequestro si faccia non di rado attendere più lungamente negli individui giovani di quello che nei vecchi, fornisce parimenti un'altra prova manifesta della influenza che l'esagerato afflusso del sangue arterioso nei tessuti dispiega sul processo di nutrizione dei tessuti medesimi. Il Cohnheim nella sua patologia generale ha ulteriormente sanzionato codesto fatto, affermando non esservi alcun organo fornito di normale attività istogenetica, il quale non raggiunga un rilevante grado d'ipertrofia, quando si producano in esso delle congestioni arteriose permanenti, o ricorrenti ad intervalli più o meno ravvicinati. Questo fatto che si verifica anzitutto per la milza, per le ossa, e per gli altri tessuti connettivali; ha parimenti luogo negli epiteli, nei nervi periferici, nei muscoli, nella glandola tiroidea, ed in altri organi glandolari.

I muscoli e le glandole s'ipertrofizzano pure per la sola congestione da lavoro, vale a dire per quella congestione che si produce quale un effetto della loro accresciuta attività funzionale, in quanto che la congestione da lavoro è sempre subordinata ad un aumento nell'attività degli

elementi anatomici, senza il quale i muscoli e le glandole non sarebbero capaci di assimilare una maggior copia di materiale nutritivo. Un'altra prova della produzione della ipertrofia dei tessuti per la esagerata attività della circolazione locale ci viene fornita da quelle ipertrofie della cute e delle sue dipendenze, non che del tessuto connettivo sottocutaneo e delle ossa, che tengono dietro ad accessi nevralgici più o meno ravvicinati, e questo per la ragione che nella maggior parte dei casi, consimili accessi sono accompagnati da iperemie nei distretti influenzati dai nervi malati. Tra le ipertrofie consecutive alle forti congestioni da lavoro, sono pure da annoverarsi quelle che si osservano nei muscoli di certi artefici, e specialmente dei tornitori, non che quelle dei ginnastici, e dei ballerini. Ma gli esempi più interessanti per la patologia ci vengono forniti da quelle ipertrofie del cuore che si stabiliscono in seguito di lesioni delle valvole e degli orifici, o di sinechie del pericardio, lesioni tutte che inducono degli ostacoli più o meno serii al movimento del sangue nelle cavità cardiache, e costringono per conseguenza il cuore ad un lavoro esagerato ed irregolare, ad un aumento infine nella forza delle sue contrazioni, divenuto indispensabile affinchè il sangue possa superare gli ostacoli che si oppongono al suo passaggio attraverso gli orificii del cuore. In molti organi cavi, forniti di muscoli lisci, si producono pure non raramente delle ipertrofie più o meno pronunziate, a motivo delle difficoltà, degli ostacoli, che incontra il vuotamento delle materie, siano liquide, siano solide, in essi organi contenute. La vescica urinaria per es. s'ipertrofizza quando le

urine stentano ad essere emesse, a causa di restringimenti uretrali: anche la tunica muscolare dello stomaco aumenta notevolmente di spessore nei casi tutti di stenosi del piloro; ed un consimile ispessimento è pure subìto dalle tuniche dell'intestino in quei tratti che sovrastano ad un punto del canale per qualsiasi ragione ristretto. Passando dai muscoli alle glandole, troviamo tra i limiti della fisiologia e della patologia i grossi reni e i fegati voluminosi negli individui abituati a bere e mangiare soverchiamente.

Ma gli esempi della più tipica ipertrofia patologica per esagerata attività funzionale ci vengono per lo appunto forniti dagli organi doppi, come sarebbero, ad es., i testicoli e i reni, nei quali suole non di rado verificarsi il fatto di quelle ipertrofie più o meno voluminose, che diconsi *vicarianti o compensative*, per la ragione che lo stato ipertrofico si determina in uno di codesti organi doppi, sia quando il congenere fu asportato dalla mano del chirurgo, data la possibilità e la convenienza della operazione, sia quando, per una qualunque cagione di malattia, ebbe a subire tali alterazioni di struttura da risultarne l'assoluta abolizione della sua funzione. In consimili casi si produce nell'organo conservato e sano uno stato ipertrofico più o meno rilevante, per la ragione che tutta la influenza nervosa che precedentemente governava la funzionalità di ambedue gli organi, viene a trovarsi totalmente concentrata nell'organo superstite, nel quale, si aumenta così non solo il lavorìo della secrezione, ma si determina pure un altro fatto, indispensabile alla produzione della ipertrofia, cioè un afflusso di sangue maggiore del consueto, e perciò un aumento dei materiali di

nutrizione. In questo medesimo modo possiamo renderci conto dello stato d'ipertrofia che ci presentano alcune glandole linfatiche in quegli animali nei quali venne praticata la estirpazione della milza, dappoichè anche in codesta circostanza la genesi delle ipertrofie glandolari trovasi subordinata all'accresciuto lavorìo funzionale e all'aumentato afflusso di sangue che si determina in esse per le vie collaterali, dopo la estirpazione della milza. — Vi ho detto che un maggior afflusso sanguigno nelle parti è condizione indispensabile alla produzione della loro ipertrofia, ma non per questo devesi ritenere che l'aumentata copia del sangue in un organo, in un tessuto qualunque del corpo possa per se sola bastare a generarne la ipertrofia. L'aumento infatti dell'afflusso sanguigno non costituisce altro che una condizione necessaria affinchè nelle parti possa essere apportata una più rilevante proporzione di materiale nutritivo. E per dimostrarvi che il semplice aumento del sangue in una parte del corpo non può essere causa unica ed immediata della sua ipertrofia, mi basterà ricordarvi che le congestioni che conseguono talvolta alle paralisi dei nervi vaso-motori non hanno giammai per effetto quello di determinare un aumento dell'attività nutritiva, e quindi la ipertrofia dell'organo congestionato. Ed infatti l'asserzione del Bidder, cioè che dopo la sezione del simpatico cervicale di un lato, praticata in un coniglio di mezzana età, l'orecchio corrispondente cresca a preferenza dell'altro, e perciò divenga più voluminoso, è stata recisamente negata dal Cohnheim e dal Samuel; anzi il Samuel rimane a questo proposito anche nel dubbio, se nel lato iperemico possa pure effettuarsi un

sensibile accrescimento dei peli. Così pure in quei casi in cui si verifica semplicemente un afflusso maggiore di sangue in una data parte del corpo, in seguito di un accresciuto circolo collaterale, non si produce in essa verun ingrossamento ipertrofico, quando non sia in pari tempo aumentata l'attività istogenetica negli elementi anatomici della parte medesima. Niuno infatti è giammai riescito a dimostrare nei casi di allacciatura delle arterie, la ipertrofia dei tessuti, ossia di quelle parti nelle quali si è stabilita, in seguito alla legatura dei vasi, un'attiva circolazione collaterale. — Dai fatti tutti che vi ho testè riferito possiamo dunque concludere che l'accresciuto afflusso sanguigno in una data parte del corpo, e per conseguenza l'aumentata copia del materiale di nutrizione nella medesima, se è condizione indispensabile alla produzione della ipertrofia dei tessuti, non ne è per se stessa l'unica ragione efficiente, richiedendosi, oltre all'aumento del materiale nutritivo, il concorso delle altre condizioni causali dei disturbi progressivi di nutrizione, e quella segnatamente dell'accresciuta attività istogenetica, e che non può essere certamente rimandata in seconda linea.

Nella pletora generale non si produce giammai l'ipertrofia di tutti, o d'una gran parte dei tessuti del corpo: l'aumento di volume si limita in codesto caso al solo tessuto connettivo adiposo, determinandosi sotto la influenza della pletora non altra cosa che un più o meno rilevante ingrassamento del corpo.

Un'altra condizione, sotto la cui influenza si possono pur generare le ipertrofie dei tessuti, è la *diminuzione del con-*

sumo organico. Nello stato fisiologico della economia abbiamo una prova di codesto fatto nel modo onde si effettua l'accrescimento del corpo, accrescimento che, come sapete, nel senso dell'altezza, della statura, si protrae fin circa al 22° anno di età, fino a quando cioè, vien meno il potere produttivo delle cartilagini epifisiarie alla cui attività funzionale è dovuto l'allungamento delle ossa, e quindi dell'intero corpo, poichè anche i muscoli e la cute crescono in lunghezza ed in estensione insieme alle ossa fino all'epoca anzidetta, dopo la quale tutti i tessuti del corpo, e fino ai 40 anni all'incirca, continuano a crescere, ma soltanto nelle altre dimensioni ; ciò che rimane pur dimostrato manifestamente dall'aumento di peso che gradatamente subisce l'intero corpo, fino al quarantesimo anno di vita. Ora in tutto il periodo dell'accrescimento in lunghezza, il consumo è di tanto inferiore al guadagno, ossia all'assimilazione del materiale nutritivo, che ne risulta un'apposizione continua di nuova sostanza in tutti gli organi e in tutti i tessuti che costituiscono il nostro corpo. E questa sproporzione tra il consumo e l'acquisto del materiale nutritivo non dipende già da una modificazione nelle qualità di cosiffatto materiale nell'anzidetto periodo della vita, sibbene da una speciale attività dei tessuti e precisamente da quel potere di accrescimento che è ad essi inerente, quale condizione innata, essendo trasmessa per eredità alle parti tutte che costituiscono il nostro organismo. Contuttociò dobbiamo purtroppo confessare esserci affatto sconosciute quelle intime disposizioni degli elementi dei tessuti in via di accrescimento, in forza delle quali essi riescono ad assimilare una copia di materiale nu-

tritivo che sorpassa costantemente quella che viene eliminata pel processo disassimilativo, e questo fino al termine del periodo di accrescimento, fino a che il corpo non ha conseguito tutto il suo sviluppo in lunghezza, e che gli è in certo modo dalla natura predestinato. Codesti fatti fisiologici ci portano ad ammettere che, allorquando per cagioni morbose si dà luogo ad una diminuzione del consumo organico ossia ad una riduzione del processo disassimilativo, in una qualsivoglia parte del corpo, questa deve per necessità aumentare di volume, o per meglio dire *ipertrofizzarsi.* Vediamo quindi da quali ragioni possa derivare cosiffatta diminuzione del consumo materiale degli organi e dei tessuti del corpo. *L'aumento di certi tessuti posti alla superficie del corpo si determina quante volte il loro consumo non è proporzionato al potere di accrescimento dei tessuti medesimi.* Tra le prove di codesta asserzione vi riferirò in primo luogo un fatto che tutti possono facilmente verificare, ed è il rilevante accrescimento che presentano le unghie e i capelli abbandonati a loro stessi. Le cellule epidermiche che si trovano alla superficie del corpo, vengono continuamente rimosse da quelle che crescono al di sotto, ed è per questo appunto che non si accumulano, non si sovrappongono in modo eccessivo, e non si produce per conseguenza verun aumento di volume nel tessuto epidermoidale nelle condizioni ordinarie. Ed infatti codesto aumento si produce facilmente in quelle parti del corpo nelle quali per le condizioni della località, le cellule epidermiche sono ritenute saldamente al posto e ne viene per conseguenza impedita la esfogliazione. Questo fatto, vale a dire la

impedita esfogliazione, che equivale al diminuito consumo del tessuto epidermico, ha la sua parte nella produzione di quello ispessimento pronunziato che si riscontra nella epidermide della pianta del piede e che non si trova in alcun'altra regione del corpo. La epidermide delle mani di molti artefici deve in gran parte lo straordinario spessore e le callosità che presenta, alla circostanza, che le lamelle cornee meccanicamente compresse le une sulle altre, per il forzato e continuo contatto delle mani cogl'istromenti e le materie del lavoro, difficilmente vengono asportate, sia pure facendo uso dell'acqua ed anco di lozioni alcaline: anche in questo caso dunque l'ispessimento della epidermide devesi riferire in parte al diminuito consumo delle sue cellule. Ho detto in parte dappoichè è ben noto che a codesto ispessimento della epidermide delle mani degli operai contribuiscono ancora quelle iperemie della cute che si producono ben frequentemente per l'azione dei diversi stimoli cui vanno naturalmente sottoposte le mani degli stessi operai durante il lavoro.

Il Wegner, somministrando per alcuni mesi di seguito piccolissime dosi di fosforo a degli animali (conigli, gatti, galline, ecc.), riuscì ad ottenere una pronunziata ipertrofia di tutte le ossa, dovuta specialmente ad una esuberante neoformazione di sostanza ossea, tanto nelle zone prossime alle epifisi, quanto in quelle situate al di sotto del periostio: nelle galline constatò un quasi completo otturamento degli spazi e dei canali midollari prodotto dalla formazione di un tessuto osseo denso e compatto. Questa ipertrofia delle ossa, mentre fu dallo stesso Wegner considerata siccome il pro-

dotto immediato di una neoplasia ossea determinata dall'azione speciale del fosforo, fu dal Maas ritenuta come il risultato di un ostacolo al riassorbimento, ossia al processo disassimilativo del tessuto osseo, determinato dallo stesso fosforo. Secondo il Maas il fosforo introdotto nell'organismo agirebbe sottraendo una considerevole quantità di ossigeno al sangue, azione codesta che verrebbe dispiegata pure da altre sostanze e segnatamente dall'acido pirogallico e dall'acido arsenioso, in conseguenza della quale verrebbe notevolmente ridotto il consumo della sostanza ossea, donde il relativo abnorme accrescimento della medesima. Ammesso quindi che la ipertrofia del tessuto osseo potesse in codesto caso spiegarsi per la semplice diminuzione del consumo organico, ossia per una semplice riduzione del processo di riassorbimento, e per conseguenza che gli strati ossei, che col ricambio normale scompaiono gradatamente, rimanessero intatti o quasi, non si riuscirebbe a spiegare, stando alla ipotesi emessa dal Maas, come nei casi di fratture, di resezioni e di trapiantamenti periostali, si potesse dar luogo, sotto l'azione del fosforo, ad una rigogliosa, solida ed anco rapida neoformazione di sostanza ossea. Queste osservazioni terrebbero perciò a dimostrare più conforme al vero l'ipotesi del Wegner, nella quale si ammetterebbe, come vi ho detto, che il fosforo dispiegasse sul tessuto osseo un'azione tale, da determinare direttamente un'abnorme e rigogliosa formazione del tessuto medesimo.

È pure la diminuzione del consumo della sostanza organica che conduce alla ipertrofia dei tessuti, quando non si effettua quell'arresto spontaneo di sviluppo, o quella spon-

tanea involuzione che suole ordinariamente accadere a certi determinati periodi della vita, in alcuni dati organi destinati a subire una più o meno notevole riduzione della loro sostanza. Purnondimeno nella massima parte di codesti casi si rimane nel dubbio sulla maniera di generarsi della ipertrofia, tornando difficile di stabilire con sicurezza, se questa debbasi riferire al diminuito consumo organico, ovvero all'accresciuta attività istogenetica dell'organo che si presenta ipertrofico. A quest'ultima causa infatti non possiamo a meno di riportare l'esagerato sviluppo che, quantunque in casi abbastanza rari, è pur dato di constatare nella glandola mammaria dell'uomo, e di taluni animali maschi. In questi, come sapete, lo sviluppo della glandola mammaria si arresta completamente dopo la nascita; contuttociò in alcuni casi può raggiungere un volume veramente considerevole, e tanto da equiparare quello delle mammelle muliebri: vi dirò di più, essere pure occorso di osservare in giovani maschi, tanto della specie umana, quanto tra gli animali, e sopratutto nello iniziarsi dell'età matura, non solo uno sviluppo esagerato delle glandole mammarie, sibbene il loro pieno funzionamento, vale a dire una vera secrezione di latte. Negli annali dell'arte si trovano infatti registrati parecchi casi di secrezione lattea, non solo, ma ancora di prestato allattamento, osservati tanto nell'uomo, che negli animali. Rispetto all'uomo mi limiterò a ricordarvi, come uno dei più singolari, quello del lavoratore Francesco Lozano, di cui parla Alessandro Humboldt nei suoi viaggi alle regioni equinoziali del nuovo continente. Quest'uomo dell'età di 32 anni, a cui era caduta inferma

la moglie dopo di essersi sgravata, nutrì il neonato col latte che copiosamente sgorgava dalle sue mammelle. L'Humboldt afferma di aver letto il processo verbale redatto su questo singolarissimo caso, nel quale viene altresì assicurato che durante tutto il tempo dell'allattamento il bambino non prese altro latte che quello fornitogli dal padre. Anche tra gli animali si sono verificati dei casi consimili. Secondo viene riferito da Aristotile, esisteva a Lemnos un capro che dava tanta quantità di latte da poterne fabbricare dei formaggi: fecondò una femmina e ne nacque un maschio, che a suo tempo ebbe anch'esso latte nelle mammelle. Anche Isidoro Geoffroy St. Hilaire ha pubblicato il caso di un becco lattifero, proveniente pure dall'isola di Lemnos, e che ha lungamente vissuto nel giardino delle piante a Parigi. Quando questo animale, che era molto ardente, andava in amore, la secrezione lattea si sopprimeva, ma ricompariva non appena era oltrepassato il periodo dell'accoppiamento. Fecondò parecchie femmine ed allattò egli stesso uno dei suoi figli.

È pure per il fatto di una prevalente ed anormale attività istogenetica che le capsule surrenali si mostrano talvolta di un volume superiore a quello che hanno ordinariamente, volume che nell'adulto è presso a poco eguale a quello che codesti organi glandolari hanno nel feto pervenuto a maturità. Per quali ragioni poi tanto in codesto caso, quanto nell'altro della ipertrofia delle glandole mammarie, si accresca l'energia istogenetica degli elementi glandolari per modo da derivarne un maggiore afflusso di

liquidi nutritivi e quindi l'ipertrofia degli stessi organi, questo è quello che ci è impossibile di precisare.

L'influenza della diminuzione del consumo organico ci spiega d'altronde abbastanza bene quell'ingrandimento patologico che subisce l'utero alcune volte, quando dopo la espulsione del feto, ne rimase contrariato il normale processo d'involuzione. L'utero, come già sapete, dopo la espulsione del feto, va incontro ad un'atrofia fisiologica, la quale specialmente riguardo alla sostanza muscolare e al tessuto connettivo interstiziale alla medesima, viene da non altro prodotta che da un abnorme e rilevante perdita di materiale nutritivo, ossia di sangue e di linfa. Il fatto dunque della involuzione uterina è precisamente dovuto ad un'atrofia dipendente da un rapido ed energico consumo della sostanza dell'utero stesso. Ora avviene non rare volte, e per la influenza di differenti cagioni, che il processo di cosiffatta involuzione dell'utero rimanga interrotto prima che esso abbia riacquistato il suo volume normale; cosicchè restando ipertrofiche la massima parte delle fibro-cellule muscolari, persistendo in quantità esuberante il connettivo interstiziale ed un certo grado di ispessimento nelle pareti vasali, l'utero presenta un notevole ingrandimento in tutte le sue dimensioni, ed un volume talora che può essere di circa quattro volte superiore a quello che ha nelle condizioni ordinarie. In questo caso dunque la impedita involuzione, ch'è quanto dire il contrariato consumo della sostanza dell'utero, fa sì ch'esso conservi un certo grado di quello stato ipertrofico, che erasi precedentemente stabilito in forza della gestazione. Questa condizione morbosa dell'utero prodotta da una in-

completa involuzione corrisponde a quella forma clinica che viene dai ginecologi designata col nome di *metrite cronica* o anche d' *iperplasia cronica,* o d' *infarto cronico del-l'utero.* — I processi cronici inflammatorii hanno infatti una rilevante importanza nella questione di cui ci stiamo occu-pando. Gli essudati che si formano nelle infiammazioni, ven-gono rimossi per l'assorbimento, non altrimenti che lo sono i prodotti delle metamorfosi regressive da cui restano pur tanto frequentemente colpiti i tessuti nelle infiammazioni medesime. È quindi per mezzo dell' assorbimento che si effettua per i vasi sanguigni e per i linfatici, che ha luogo la scomparsa degli essudati. Nelle infiammazioni croniche pertanto codesto processo di riassorbimento spesse volte vien meno, e gli essudati come gli elementi del tessuto in-fiammato subiscono ulteriori modificazioni che ne rendono sempre più difficile il riassorbimento. Ed è precisamente per codesta ragione che i tessuti cronicamente infiammati, non subiscono alle volte alcuna riduzione di volume, e la loro massa apparisce ingrandita, come se si fosse effettuata in essi una più o meno rilevante neoformazione di elementi cellulari e di vasi.

La capacità dello spazio è indispensabile agli organi ed ai tessuti del corpo per crescere e svilupparsi : e perciò l'aumento accidentale di cosiffatta capacità dello spazio è pure un'altra attendibile condizione in forza della quale possono determinarsi disturbi progressivi di nutrizione. L'au-mento di capacità dello spazio, e quindi il disordine di nu-trizione in discorso possono effettuarsi quante volte si tro-vino rimossi quegli ostacoli naturali che si oppongono ad

un eccessivo accrescimento dei tessuti, o per meglio dire ad una soverchia manifestazione della loro attività istogenetica. Ed è appunto questa rimozione degli ostacoli che ci rende conto di non pochi fenomeni riferibili allo straordinario accrescimento di certi tessuti. I disturbi progressivi di nutrizione che conseguono alla rimozione e alla diminuzione degli ostacoli all'accrescimento sono frequentissimi e si presentano sotto svariatissime forme. Negli animali inferiori codeste alterazioni nutritive si manifestano non di rado dietro le più leggiere lesioni di continuità, e con straordinaria attività produttiva, alla periferia del loro corpo: infatti basta intaccare la coda di una giovane lucertola perchè abbia luogo in breve spazio di tempo la formazione di una coda accessoria: la lesione, che in codesto caso s'induce nei tessuti superficiali della coda, aumenta la capacità dello spazio ai tessuti sottoposti, e loro permette di crescere e svilupparsi in modo straordinario: e questo per la ragione che, rimosso il tessuto cutaneo, vien tolto l'ostacolo che si opponeva alla libera esplicazione dell'attività istogenetica dei tessuti profondamente situati. Nell'uomo e negli animali superiori occorre, come vi dirò in seguito, qualche cosa di analogo nel caso delle piaghe e delle ferite cutanee che non cicatrizzano per prima intensione, e quando la riparazione cicatriziale non procede uniformemente in tutti i tessuti lesi.

La disposizione architettonica, per così dire, delle parti tutte di cui si compone l'organismo dell'uomo e degli animali, trovasi subordinata alle forze di accrescimento inerenti alla loro stessa organizzazione, quali forze mentre tendono incessantemente a dispiegarsi in ogni e singola parte,

si contrariano a vicenda nelle parti diverse. Il modo pertanto onde gli organi e i tessuti del corpo trovansi collocati e disposti nella economia, non solo impedisce ai loro elementi cellulari di poter raggiungere liberamente la forma definitiva che essi dovrebbero avere, ma fa sì che essi elementi trovinsi in guisa tale stipati e compressi gli uni contro gli altri, da risultarne un appianamento delle loro superficie curve, nonchè un ostacolo al loro accrescimento e alla facoltà di proliferare. È quindi ben naturale che la rimozione degli ostacoli alla facile esplicazione del potere di sviluppo e di accrescimento degli organi e dei tessuti del corpo, debba per necessità permettere a questi e quindi ai loro elementi costitutivi di svilupparsi e crescere liberamente. Le lesioni infatti portate sui tessuti epiteliali si riparano prontamente, dappoichè trovandosi le cellule epiteliali situate sopra superficie libere (cute, mucose, canali escretori, sacchi sierosi) e mancando per conseguenza qualsivoglia ostacolo al loro ulteriore sviluppo, esse possono proliferare e crescere in poco tempo, ricolmando così il vuoto, la perdita di sostanza indotta dalla lesione. Un'abrasione epiteliale discretamente profonda della cornea viene riparata nel termine di 24 ore; ed una lesione epiteliale a tutta spessezza della stessa cornea non impiega per essere risarcita completamente più di 36 a 48 ore di tempo (Cohnheim — Virchow, Arch. Vol. 61, p. 289). Non havvi alcun dubbio che la rigenerazione degli epiteli proceda costantemente da quelle cellule epiteliali che trovansi nel fondo o alla periferia della perdita di sostanza. E che in consimili casi si tratti di una pronta e rigogliosa neoformazione degli epiteli, e non come

vorrebbe il Cohnheim di un semplice accumulo delle cellule epiteliali, per il sospeso consumo delle cellule più superficiali, fino alla completa riparazione della perdita di sostanza, è stato dimostrato dalle osservazioni del Wytt (Virch. Archiv., Vol. 79, p. 24), dalle quali risulta che l'epitelio della cornea, dalla periferia della lesione si caccia profondamente negli spazi lacunari del tessuto della cornea stessa, vale a dire in parti dove l'epitelio non esiste menomamente in condizioni normali, e nelle quali perciò l'epitelio non potrebbe giammai accumularsi, per difetto di consumo, ossia per la semplice sospensione dello sfaldamento delle cellule superficiali. Il Friedländer d'altronde nella sua memoria « *Sulla proliferazione degli epiteli e sul cancro* » pubblicata nel 1877, ha dimostrato che gli epiteli di qualsivoglia località del corpo possono tutti proliferare rigogliosamente, e quante volte l'epitelio che riveste una superficie libera, sia stato in qualsiasi modo distrutto, la riparazione si effettua rapidamente, a motivo appunto della prontezza e della attività con cui esso prolifera. Ed è precisamente per cosiffatta prerogativa di cui godono gli epiteli, che ci rendiamo conto dei lussureggianti rivestimenti epiteliali che si riscontrano nei seni fistolosi e nelle profonde ulcerazioni del lupus. Anche negli ascessi cronici sottocutanei occorre talvolta di osservare la superficie interna granulosa rivestita da uno spesso strato di cellule epiteliali, provenienti dalla rete di Malpighi e dai follicoli dei peli. Aggiungerò pure che nel tessuto connettivo infiammato e granuloso che si riscontra nella elefantiasi e nella pneumonite interstiziale, si sono alcune volte rinvenuti degli zaffi epiteliali derivanti senza meno da un

abnorme e rigogliosa proliferazione degli epiteli esistenti normalmente nelle parti affette. Ma la prova la più convincente della proprietà che hanno i tessuti e gli epiteli sopra tutto di crescere e svilupparsi abnormemente allorchè si trovano in uno spazio libero, ci viene manifestamente fornita dalle importanti ricerche istituite sul trapiantamento dei tessuti ed in particolare dai così detti *innesti epidermici*. Dall'epoca in cui il Reverdin (dicembre 1869) ebbe per il primo pubblicato i risultati delle sue ricerche sperimentali sugl'innesti epidermici, sono stati tentati numerosi trapiantamenti di tessuto dermico i quali, sebbene non abbiano pienamente corrisposto alle speranze che si erano concepite sotto il punto di vista della pratica chirurgica, a motivo della poca resistenza del nuovo tessuto generatosi per l'innesto, hanno pur sempre una incontestata e rilevante importanza scientifica. I pezzi che si trapiantano sono formati non di sola epidermide, ma di uno strato più o meno spesso di tessuto dermico. Dopo 48 ore, mentre le vecchie cellule epidermiche si disquamano e cadono, le giovani cellule epiteliali si destendono sulle granulazioni della piaga, fra le quali mandano delle propaggini, degli zaffi epiteliali che proliferano rigogliosamente. Sui limiti dei brani del tessuto innestato, lo strato epidermoidale di nuova formazione si allarga e si divide, formando una specie di ventaglio. Al 6° giorno si mostrano altri nuovi zaffi, dalla cui parte inferiore si dipartono voluminose ed irregolari propaggini che si addentrano nel tessuto della piaga. Nel mezzo di codesti zaffi si riscontrano non di rado dei globuli epidermici, simili in tutto a quelli che si riscontrano nei neoplasmi epi-

teliali. Il tessuto connettivo degli zaffi cutanei, trascorso il sesto giorno, si vede attraversato da vasellini embrionali, i quali comunicano con quelli del tessuto di granulazione. Aggiungo non potersi avere alcun dubbio che la formazione degli isolotti di tessuto cutaneo, proceda dalla proliferazione degli elementi cellulari dei brani di cute trapiantati, essendo stato codesto fatto dimostrato pienamente dai risultati conseguiti col trapiantamento di piccoli brani di cute tolti ad individui di razza nera: in codesto caso si è osservato che i brani di cute innestati, dopo circa dieci settimane dal trapiantamento avevano aumentato per lo meno di venti volte, emettendo in tutte le direzioni delle brune propaggini; le quali perdendo poco a poco il pigmento contenuto nelle cellule malpighiane, finivano per scolorarsi completamente. Lo Czerny è pure riuscito a trapiantare dei brani di epitelii tolti dalla mucosa che riveste l'ugola, e dei brani di epitelio vibratile distaccati da polipi nasali, sulla superficie granulosa delle piaghe. Da cosiffatte indagini sperimentali sui trapiantamenti dei tessuti epiteliali risulta dunque abbastanza evidentemente, come nelle cellule esista innata la facoltà di proliferare, e come codesta facoltà sia in particolar modo capace di manifestarsi quando le cellule si trovino sopra una superficie libera, vale a dire quando non abbiano di fronte alcun ostacolo che possa opporsi alla loro proliferazione. — La riparazione dei tessuti nel caso delle ferite e di qualsivoglia altra lesione di continuità o di perdita di sostanza si compie appunto quando i loro elementi possono proliferare liberamente, quando nessun ostacolo si oppone al loro accrescimento e al loro sviluppo. Ed infatti, quando la ripa-

razione si è compiuta la mercè della neoformazione dei tessuti, che erano stati precedentemente lesi o distrutti, cessa del tutto ogni lavorìo di proliferazione, imperocchè gli stessi tessuti nel cui seno ha avuto luogo la riparazione, si oppongono a qualunque ulteriore formazione di nuova sostanza: i vecchi tessuti costituiscono un ostacolo allo esuberante sviluppo dei tessuti nuovi. Ed è precisamente per codesta ragione che nelle fratture, che, come sapete, non sono altro che una lesione di continuità delle ossa, la riproduzione del tessuto, ossia la formazione del così detto *callo*, si arresta quando la frattura è completamente riparata, vale a dire quando la sostanza ossea di nuova formazione ha ricolmato il vuoto prodottosi per la frattura, e ne ha ricongiunto i frammenti.

Una influenza tutta particolare nello arresto definitivo del processo di proliferazione degli elementi dei tessuti, in via di riparazione, viene dispiegata dalla formazione degli epiteli: infatti nelle ferite che cicatrizzano per seconda intenzione lo sviluppo del tessuto di granulazione che sorge dal fondo della stessa ferita, viene arrestato dall'epitelio, che partendo dai margini della ferita, si stratifica alla superficie del tessuto di granulazione, quando questo è giunto a sostituire completamente il tessuto mancante. La proliferazione delle cellule epiteliali dal canto suo si arresta egualmente, quando i getti cellulari che procedono dai margini della ferita, vengono ad incontrarsi e quindi a limitarsi scambievolmente. Allorquando poi il tessuto epidermico non prolifera per modo da giungere in tempo a ricuoprire il tessuto di granulazione (*bottoni carnosi*), che germoglia al

di sotto e mano mano che giunge alla superficie; ovvero quando codesto tessuto di granulazione, per differenti cagioni, acquista uno sviluppo straordinariamente rigoglioso, non seguito da un'eguale e contemporanea produzione del tessuto epiteliale, si dà luogo a quella esuberante neoformazione di granulazioni che i chirurgi sogliono designare col nome di *caro luxurians*, e che è necessario distruggere per ottenere la cicatrizzazione delle piaghe e delle ferite. In questo caso dunque, come in quello che ho altrove riferito della produzione delle code accessorie nelle lucertole, l'aumento di capacità dello spazio, viene a costituire una importante concausa della lussureggiante vegetazione dei tessuti profondi, aumento che è senza meno dovuto alla deficienza della neoformazione epidermica, la quale allorchè procede di pari passo con lo sviluppo dei sottostanti tessuti, ne ostacola l'esuberante produzione riducendo entro i confini normali lo spazio nel quale debbono svilupparsi.

La stessa condizione di accrescimento patologico dei tessuti di cui ci stiamo occupando, cioè l'aumento di capacità dello spazio, ci rende egualmente conto della formazione di quelle masse di tessuto osseo o connettivale che si fanno a ricolmare certi vuoti che si produssero, sia per la perdita di un organo, sia per lo spostamento di una parte che trovavasi in rapporti di contiguità con un'altra. Quali esempi di codesto fatto vi ricorderò il riempimento dell'orbita per mezzo di un tessuto connettivale, dopo la estirpazione del globo oculare; il riempimento dell'acetabulo, parimenti per mezzo di un connettivo, nella lussazione accidentale non ridotta della testa del femore, ed infine la formazione di

tessuto osseo negli alveoli dentari dopo la perdita dei denti, e lo sviluppo delle osteofiti intracraniche nei vecchi, in seguito all' atrofia delle circonvoluzioni cerebrali. Per la stessa condizione possiamo spiegarci l'ipertrofia del tessuto connettivo adiposo che inviluppa certi organi glandolari, come sarebbero, per es., le mammelle ed i reni, quando questi si ridussero di volume per patita atrofia.

L'altra condizione infine cui trovasi strettamente collegata la produzione delle alterazioni progressive di nutrizione trovasi riposta *nell'aumentata attività istogenetica o formativa degli elementi anatomici.* Per alcuni organi siffatto aumento dell'attività formativa dei loro elementi istologici è un fatto subordinato allo accrescimento fisiologico dell'intero corpo e al còmpito funzionale cui sono chiamati ad esercitare ad un dato periodo della vita. Gli organi genitali tanto maschili che femminili ce ne forniscono un continuo e patentissimo esempio all'epoca della pubertà: la loro attività formativa si ridesta allora con singolare energia e raggiunge in breve tempo tutto quello sviluppo di cui sono suscettibili e che debbono avere nelle condizioni ordinarie. Questo esagerato aumento dell'attività istogenetica nei tessuti può determinarsi, quale avvenimento patologico, sotto circostanze diverse e per differenti ragioni. In primo luogo può essere il risultato di un'*anormale disposizione originaria;* in altri casi può esagerarsi cosiffatta attività formativa per l'*aumento della irritabilità fisiologica dei tessuti.*

In forza di una disposizione originaria la esagerazione dell'attività istogenetica può stabilirsi fin dai primordi della formazione e dello sviluppo dell'organismo, generando neo-

formazioni patologiche di diversa natura, e molteplici e svariate anomalie, che dalle semplici formazioni soprannumerarie, possono arrivare fino al gigantesco sviluppo dell'intero corpo e delle sue parti, e alla produzione delle mostruosità doppie.

Tra i fatti più importanti riferibili alle anomalie che possono stabilirsi fin dai primordi della formazione dell'organismo, debbo anzitutto fermare la vostra attenzione sui casi di sviluppo esagerato dell' intero corpo e delle sue parti. Lo sviluppo eccessivo dell'intero corpo (macrosomia) è specialmente dovuto ad uno straordinario accrescimento del sistema osseo, ed in particolare delle ossa delle estremità inferiori, accrescimento al quale tien dietro inevitabilmente quello dei muscoli, del tessuto connettivo adiposo e della cute (1): gli organi interni ed il cervello segnatamente non seguono in questo caso l'aumento di sviluppo delle altre parti del corpo. Tra i casi di esagerato accrescimento delle singole parti del corpo, vi segnalerò quelli in cui l'aumento di sviluppo, non che la formazione soprannumeraria delle parti stesse, si osserva a carico di una o più estremità, o semplicemente delle dita delle mani e dei piedi (polidattilia, polimelia, macrodattilia). Appartengono pure a questa categoria i casi di *macroglossia*, ossia di *lingua grossa*, alterazione dovuta ad una pura ipertrofia congenita di tutti i tessuti della lingua. L'aumento di volume della lingua,

---

(1) Nella Esposizione di Torino tenuta in quest'anno, tra i preparati della raccolta antropologica, ho notato lo scheletro mostruoso di un giovane di 19 anni, che misurava in altezza metri 2 e centimetri 16.

negli stessi neonati, ed in particolare nei cretini, può essere tanto considerevole da vedere la lingua sporgere fuori dalle labbra, non potendo tutta essere contenuta nel cavo della bocca. In codesti casi di macroglossia si trovano alle volte contemporaneamente ipertrofiche anche le labbra.

Un altro attendibile esempio di esagerato sviluppo di singole parti del corpo ci viene fornito dai casi di *macroencefalia*. In alcuni di simili casi il cervello abnormemente sviluppato presenta una organizzazione interamente normale, come venne fatto di constatare nel caso registrato dal Landouzy, ed osservato in un ragazzo di dieci anni, nato con una testa straordinariamente voluminosa, e il cui cervello sviluppatissimo, specialmente nei lobi frontali e sfenoidali, pesava nientemeno che 1590 grammi: la struttura microscopica di questo cervello fu trovata normalissima, ciò che d'altronde era in perfetta armonia con lo stato regolare non solo, ma più dell'ordinario svegliato, delle facoltà intellettive del ragazzo. — Ai disordini progressivi dell'accrescimento dovuti alla eccessiva attività istogenetica nel periodo della vita intrauterina, dobbiamo riportare ancora tutti *i neoplasmi congeniti*, tra i quali oltre ai nevi materni e agli angiomi o tumori vascolari, che sono i più comuni a riscontrarsi, dobbiamo pure annoverare certi piccoli fibromi e lipomi della cute e del tessuto connettivo sottostante, le cisti del legamento largo, ed altri neoplasmi appartenenti al genere sarcoma, encondroma, mixoma e cancro, essendosi pur registrati dei tumori cancerosi congeniti.

Il Samuel tra gli esempi di disturbi progressivi di nutri-

zione dipendenti dall'accresciuta attività istogenetica e determinatisi nei primordi dello sviluppo dell'organismo, annovera pure l'intero gruppo di quelle produzioni neoplastiche designate dagli anatomo-patologi sotto il nome di *Teratomi*, con cui voglionsi indicare quei tumori che sono costituiti da una disordinata miscela di tessuti diversi e che si riscontrano in parti del corpo nelle quali cosiffatti tessuti non si rinvengono affatto nelle condizioni normali. In una serie di codesti tumori si riscontrano rudimenti di porzioni dello scheletro e di altri tessuti ed organi normali, per es.: fasci di fibre muscolari tanto striate che lisce, brani d'intestino, di cervello, di rene. In un'altra serie di questi stessi tumori si rinvengono pure diverse specie di tessuti, come il nervoso, il muscolare, il cartilagineo, l'osseo, il cutaneo, il glandolare, ma non vi si trova alcun brano di essi, che possa significare un rudimento di una determinata parte dello scheletro o di un organo qualunque, per es.: del cervello o del rene. Alla prima di codeste due serie di Teratomi appartengono le così dette *cisti dermoidi*, le quali sono state chiamate a questo modo per la ragione che la loro parete rappresenta più o meno esattamente la struttura della pelle. Io non credo peraltro che i teratomi in genere e le cisti dermoidi in particolare, possano essere annoverati tra gli esempi di neoformazioni patologiche dipendenti dall'accresciuta attività istogenetica dei tessuti, imperocchè in consimili casi non si tratta di un semplice aumento di volume di una data parte del corpo, determinato da un esagerato lavorio di proliferazione cellulare, ma trattasi della produzione e dello sviluppo di tessuti in parti dell'organismo

nelle quali codesti tessuti non esistono punto nelle condizioni normali; si ha che fare con vere e proprie neoformazioni eterotopiche, e non con semplici aumenti di sviluppo dovuti alla esagerata attività produttiva degli elementi preesistenti nelle località in cui quelle neoformazioni si manifestano. Ed infatti le cisti dermoidi, che sono sempre congenite, si formano nel periodo embrionario dello sviluppo dell'organismo, e si spiegano, secondo il Remak, per una specie d'inclusione o di ripiegamento all'interno, con consecutivo strozzamento di una porzione del foglietto sieroso del blastoderma, dal quale come è noto, si formano parecchi sistemi organici, tra cui il velamento cutaneo ed il sistema osseo, donde la ragione della frequenza, in alcune di codeste cisti dermoidi, di porzioni di tessuto osseo e di denti che alle volte vi si trovano in numero veramente straordinario: in un caso registrato dall'Autenrieth ne furono contati oltre a duecento. La presenza in codesti cisti di un numero così rilevante di denti potrebbe probabilmente interpretarsi, supponendo che nella porzione del foglietto incluso, dal quale doveano prodursi i follicoli dentari, siasi per modo esagerata l'attività istogenetica, da risultarne una straordinaria formazione di follicoli dentari e per conseguenza di denti.

In forza di una disposizione originaria l'attività istogenetica può pure esagerarsi nei diversi periodi della vita estrauterina, e dar luogo alla manifestazione di svariate neoformazioni morbose. Tra queste sono da registrarsi anzitutto i numerosi casi di quelle neoformazioni che si trasmettono per la via del retaggio da una all'altra generazione, quali sarebbero i carcinomi, i lipomi, gli encondromi e gli

osteomi, nei quali casi la predisposizione alla genesi di consimili neoplasie viene ereditata per modo tale che lo sviluppo delle medesime occorre generalmente sopra una stessa parte del corpo, sopra un identico organo per parecchie generazioni di seguito.

L'energia istogenetica degli organi e dei tessuti può pure, come vi ho detto, esagerarsi a motivo della loro accresciuta attività funzionale, vale a dire per l'aumento di quella irritabilità fisiologica, la cui energia trovasi d'altronde costantemente in rapporto diretto ed immediato con la natura ed il grado d'intensità degli stìmoli. Allorchè vi tenni parola della prima delle condizioni genetiche dei disturbi progressivi di nutrizione, cioè dell'aumentato afflusso nelle parti del materiale nutritivo, vi addussi parecchi esempi per dimostrarvi come in seguito all'accresciuta attività funzionale delle parti, tenesse dietro costantemente l'aumento del loro volume, la loro ipertrofia, in quanto che con l'aumentata energia della funzione si avea un aumento corrispondente dell'afflusso sanguigno nei tessuti, una maggiore attività nel ricambio della materia, e quindi l'aumento sostanziale dei tessuti medesimi. Fra gli altri esempi vi riportai quello della ipertrofia dei muscoli nel loro esagerato lavoro, e l'altro delle ipertrofie vicarianti negli organi glandolari quando uno di essi, per una ragione qualunque, diviene atrofico, o perde in altro modo la facoltà a funzionare. Ma qui è necessario che vi rammenti che se è indispensabile l'aumento dell'afflusso sanguigno, cioè a dire dei materiali di nutrizione negli organi e nei tessuti del corpo, affinchè questi possano subire un aumento sostanziale, possano cioè

ipertrofizzarsi, è assolutamente indispensabile che sia in essi accresciuta l'attività istogenetica, il potere produttivo negli elementi anatomici, cosa che non può effettuarsi altrimenti che per la esagerazione della irritabilità fisiologica, ch'è quanto dire della influenza nervosa. Ed è appunto per il concorso di cosiffatte condizioni che noi possiamo renderci conto e della ipertrofia dei muscoli nel loro esagerato lavoro, e delle ipertrofie vicarianti negli organi glandolari. I muscoli s'ipertrofizzano nell'accresciuto lavoro, in quanto che le cause, che determinano l'aumento della forza muscolare, agiscono dapprima col sovraeccitare l'influenza nervosa, la quale produce alla sua volta un aumento nell'attività istogenetica degli elementi della sostanza muscolare, e con esso un maggiore afflusso di sangue nei muscoli costretti ad un esagerato lavoro. Rapporto alle ipertrofie vicarianti degli organi glandolari, riprendiamo ancora l'esempio dei testicoli. Allorquando in un individuo giovane, uno dei testicoli, in seguito di una qualsiasi alterazione morbosa, resta atrofizzato, si stabilisce nell'altro testicolo una ipertrofia compensatoria, la quale non può essere altrimenti spiegata che per la influenza di una esagerata azione nervosa. Avviene in tal caso che l'azione nervosa trofica procedente dagli organi centrali del sistema nervoso e che si distribuisce simmetricamente ai gangli di ambidue i testicoli, dopo l'atrofia di uno di questi, va a concentrarsi esclusivamente ed interamente sull'altro. A cosiffatta concentrazione dell'attività nervosa, a cosiffatto aumento della irritabilità fisiologica devesi precisamente la ipertrofia compensativa del testicolo rimasto in condizioni normali, imperocchè per l'accresciuta

azione nervosa, si aumenta il potere istogenetico della glandola, e si attiva in essa il ricambio della materia. Si conosce infatti che il solo lavoro esagerato della glandola, ossia la provocata eliminazione dello sperma ad intervalli molto ravvicinati, lungi dal favorire l'ingrossamento della glandola stessa, ne provoca l'esaurimento funzionale non solo, ma anche l'atrofia. L'aumento quindi dell'attività nervosa in un organo glandolare doppio, dopo ch'ebbe cessato nel congenere la funzione, non torna direttamente ed immediatamente a vantaggio della funzione, ossia del lavorio di secrezione della glandola, sibbene a vantaggio della nutrizione del tessuto della medesima, donde il processo d'ipertrofia che in essa si stabilisce. E perciò l'ipertrofia che si produce in un testicolo, in seguito all'abolita funzionalità dell'altro, non tiene punto all'accresciuta secrezione del liquido seminale, che il Cohnheim farebbe semplicemente dipendere da un maggior afflusso di sangue, dovuto alla iperemia collaterale stabilitasi nel testicolo superstite; ma tiene invece all' aumentata influenza trofica dei gangli nervosi, concentrata sul testicolo funzionante, e nel quale l'accresciuta produzione dello sperma, si spiega facilmente per il notevole aumento di sostanza subito dallo stesso testicolo.

Quanto vi ho detto ora sulla maniera di prodursi della ipertrofia compensativa dei testicoli, non trova meno la sua applicazione per ispiegare l'ipertrofia compensativa dei reni, e quella delle glandole linfatiche del mesenterio, dopo la estirpazione della milza. Ed una prova poi che l'aumento della circolazione sanguigna nelle glandole vicarianti non

possa essere altrimenti considerato che come la conseguenza della esagerata influenza trofica dei nervi, sta precisamente nel fatto che l'iperemia vascolare si riscontra costantemente nei soli vasi che si distribuiscono alle glandole vicarianti, e non negli altri rami collaterali. E questo dimostra sempre più che non è già l'iperemia per se stessa che genera la ipertrofia della glandola, ma è invece l'aumentata attività istogenetica la ragione del prevalente afflusso sanguigno nel tessuto della stessa glandola, e quindi della sua ipertrofia.

Darò fine allo studio che abbiam fatto, sotto un punto di vista generale, sulle cause capaci di determinare nei tessuti alterazioni progressive di nutrizione, tenendovi brevemente parola della parte rilevantissima che può avere nella genesi delle nuove formazioni patologiche il processo d'infiammazione. Il modo di attuarsi e di decorrere di cosiffatto processo, e gli esiti del medesimo costituiscono altrettante condizioni di sviluppo delle neoplasie, simili in tutto a quelle di cui ci siamo precedentemente occupati. E per verità noi sappiamo che il fatto predominante nel processo d'infiammazione consiste per lo appunto in un disturbo di circolazione collegato ad alterazioni delle pareti vasali, disturbo che implica un anormale e più o meno rilevante afflusso di sangue nei tessuti infiammati, e la migrazione dei leucociti attraverso le pareti dei vasi nelle maglie dello stroma connettivale. Durante il decorso del processo d'infiammazione gli elementi anatomici dei tessuti trovansi nelle condizioni le più favorevoli alla loro proliferazione; ed è sopratutto nelle perdite di sostanza e nelle ferite che può constatarsi con la massima evidenza il fatto della rigogliosa prolifera-

zione dei tessuti infiammati. Nel decorso delle infiammazioni si producono infatti molteplici alterazioni dei tessuti, che dalla semplice esfogliazione degli epiteli giungono fino alla necrosi dei tessuti medesimi: per cosiffatte perdite di sostanza i tessuti sottoposti, trovando libero campo al loro sviluppo, ripareranno agevolmente le perdite generate dal processo d'infiammazione, e questo per l'attività istogenetica risvegliata energicamente dallo stesso processo negli elementi anatomici. Dopo il riassorbimento, o la fuoriuscita degli essudati purulenti, e dopo la degenerazione grassa e la consecutiva distruzione dei tessuti infiammati, i vacui che ne conseguono restano riempiuti per la proliferazione dei tessuti limitrofi. Che poi in qualunque processo d'infiammazione, fatta senza meno eccezione da quelli che tendono per loro natura alla necrosi dei tessuti, affluiscano agli elementi anatomici quantità rilevanti di materiale nutritivo, non abbisognano molti argomenti per dimostrarlo. I vasi sanguigni infatti, come lasciano passare attraverso le loro pareti i globuli bianchi, forniti come sapete di movimenti amiboidi, debbono ed anco più facilmente permettere alle sostanze che trovansi disciolte nel plasma di riversarsi nelle maglie dei circostanti tessuti, onde fornire ai loro elementi il materiale opportuno e favorevole ad una rigogliosa proliferazione. Considerando poi che nei tessuti infiammati il consumo organico, trovasi sempre notevolmente al disotto della produzione, ossia dell'aumento di sostanza degli stessi tessuti, noi avremo nel decorso del processo d'infiammazione non di rado riunite ed efficacemente operanti, tutte le condizioni genetiche dei disturbi progressivi di nutrizione.

Ed una prova solenne di codesto fatto, cioè a dire delle rilevanti formazioni neoplastiche che possono prodursi nelle infiammazioni croniche, vi può essere fornita dalla *elefantiasi degli arabi*, dalla così detta *pachidermia*, nella quale alterazione della cute, il tessuto epidermoidale, il tessuto dermico e il tessuto sottocutaneo, in forza di un processo infiammatorio cronico orditosi tanto a carico della stessa cute, quanto a carico dei suoi vasi sanguigni e linfatici, raggiungono un tale sviluppo, una tale ipertrofia, da ridurre gli arti inferiori, quando questi ne sono colpiti, in una informe massa di tessuti tanto voluminosa, da poterli giustamente paragonare alle gambe di un elefante, donde il nome di *elefantiasi* dato ad una consimile alterazione del tessuto cutaneo.

LEZIONE UNDECIMA

DELLA RIGENERAZIONE DEI TESSUTI. — Rigenerazioni negli animali inferiori. — Distinzione delle rigenerazioni in vere e spurie. — Rigenerazione dei tessuti epiteliali. — Guarigione delle ferite. — Neoformazione dei vasi sanguigni. — Rigenerazione del tessuto osseo, e guarigione delle fratture. — Rigenerazione dei tendini — dei muscoli — e dei nervi. — Rigenerazioni negli organi interni.

Nel principiare lo studio dei disturbi progressivi di nutrizione, vi dissi essere diverse le forme sotto le quali potevano presentarsi, e che tenuto conto della natura e dei risultati differenti delle neoplasie patologiche, rispetto all'organismo individuale, ne avremmo distribuito lo studio in tre gruppi distinti, comprendendo nel primo le *rigenerazioni dei tessuti,* nel secondo *le ipertrofie*, e nel terzo *i tumori propriamente detti.*

Della rigenerazione dei tessuti. — *Per rigenerazione* s' intende *quella specie di alterazione progressiva di nutrizione dei tessuti, la quale s'inizia ogniqualvolta si produce in una parte qualunque del corpo una perdita di sostanza, e si arresta quando la detta perdita è risarcita completamente.* La rigenerazione dei tessuti si compie con un'attivita veramente straordinaria negli animali

inferiori. Nei granchi si rigenerano per intero l'estremità allorchè furono recise. Nelle lumache si riproducono non solo i tentoni, ma anche una parte della testa. Molti pesci riacquistano le loro pinne e le caudali specialmente, allorchè le ebbero perdute. È a tutti ben noto il fatto della rigenerazione della coda nelle salamandre e nelle lucertole, nelle quali si riproduce pure il tratto corrispondente del midollo spinale. Nei tritoni oltre alle ossa, si rigenerano anche gli occhi, purchè, siccome risulta dalle osservazioni del Philippeau, le parti non siano state totalmente asportate; ed infatti non gli fu possibile di ottenere il benchè minimo rudimento dell'estremità anteriori, quando la scapola ne era stata tolta completamente.

La rigenerazione dei tessuti deve essere distinta in rigenerazione *pura* o *vera*, ed in rigenerazione *spuria* o *falsa:* la rigenerazione pura o vera è quella nella quale le parti perdute o i tessuti distrutti si riproducono completamente e cogli stessi caratteri delle parti e dei tessuti primitivi; mentre la rigenerazione spuria o falsa è quella in cui i tessuti distrutti sono rimpiazzati da un tessuto di differente natura. La questione della rigenerazione pura dei tessuti non deve essere confusa, nè con quella della rigenerazione fisiologica, nè con quella della ipertrofia dei tessuti medesimi. Ed infatti, mentre gli elementi anatomici di tutti i tessuti, ad eccezione delle cellule gangliari, delle cellule degli organi dei sensi, e della cellula uovo, subiscono una continua rigenerazione fisiologica, per modo che in uno spazio di tempo più o meno lungo o più o meno breve, a seconda dei diversi tessuti, cosiffatti elementi si trovano to-

talmente rinnovati, una consimile rigenerazione non è possibile in tutti i tessuti indistintamente allorquando ebbe luogo in essi una perdita di sostanza. Possiamo anzi affermare che in codesto caso, la rigenerazione riesce impossibile anche in parecchi di quei tessuti, nei quali in altre condizioni patologiche può effettuarsi una più o meno rigogliosa iperplasia dei loro elementi anatomici. Una vera rigenerazione di tessuto ha luogo indubbiamente negli epiteli, nei corpuscoli sanguigni, nei tessuti connettivi, nel tessuto osseo e nei nervi. — Un'attitudine tutta speciale hanno gli epiteli per la loro rigenerazione. Abrasioni epiteliali avvenute sulla cute, o sulla cornea, come altrove vi dissi, vengono completamente riparate nello spazio di 24 ore. Anche gli epiteli delle mucose, e tanto quelli situati sulle loro superficie piane, quanto quelli che ne tappezzano gl'infossamenti, a foggia di glandole, si riparano con tutta facilità, come gli epiteli degli organi glandolari, purchè la distruzione abbia in ogni caso interessato i soli elementi epiteliali. Ed infatti, allorquando rimase distrutta una porzione del tessuto su cui si trovano stratificati gli epiteli, la rigenerazione difficilmente succede, o non si verifica affatto. In codesto caso la mancata ripristinazione degli organi forniti di epitelio, ed esistenti normalmente nello spessore o alla superficie della cute e delle mucose, come sarebbero appunto le glandole e le papille, dà luogo alla formazione di una cicatrice più o meno appariscente alla superficie della cute o della mucosa, laddove si produsse una perdita di sostanza. La rigenerazione delle unghie si effettua con una certa lentezza, ed infatti un forellino praticato sulla parte posteriore

della lunula impiega quattro cinque mesi per raggiungere l'estremità libera dell'unghia. La rigenerazione delle unghie pertanto, come quella dei capelli e dei peli, è soltanto possibile quando rimasero integri i bulbi piliferi, e il così detto letto dell'unghia. — L'epitelio delle glandole si rigenera non solo in quelle glandole nelle quali l'epitelio forma parte integrante del secrèto delle stesse glandole, come occorre di osservare pei prodotti di secrezione delle mammelle, delle glandole sebacee e dei testicoli; ma si riproduce egualmente in quelle glandole nelle quali l'epitelio funziona non altrimenti che un filtro, come avviene nei reni. Quest'attitudine straordinaria alla rigenerazione di cui godono i tessuti epiteliali, s'intende facilmente, trattandosi di tessuti i cui elementi sono, nello stato fisiologico dell'organismo, in continua distruzione e rinnovazione. Ma una questione importante relativa alla rigenerazione degli epiteli, ed importante sotto il lato scientifico e pratico, è quella che concerne il modo di riproduzione degli elementi epiteliali, trattandosi di decidere se la rigenerazione delle cellule epiteliali abbia luogo, o per mezzo di una incessante trasformazione delle cellule connettivali fisse, o migranti del tessuto connettivo vascolarizzato, su cui poggiano gli epiteli, ovvero se la neoformazione epiteliale proceda sempre dalle cellule preesistenti, alla cui nutrizione sarebbe provveduto dai materiali provenienti dall'anzidetto substrato connettivo vascolarizzato. Le ricerche istituite in questi ultimi anni, hanno tutte concordemente dimostrato, che la formazione dei nuovi elementi epiteliali è unicamente dovuta agli epiteli preesistenti. Gli sperimenti fatti a questo proposito sulla

cornea hanno provato che in sulle prime si manifesta un ingrossamento delle cellule epiteliali situate sull'orlo della ferita, e che da esse, parte per scissione diretta, parte per formazione di propagini che in seguito si distaccano, si generano gli epiteli che riparano la perdita di sostanza. Il Klebs ha pure istituito importanti ricerche sperimentali inducendo delle ferite sulla membrana natatoria delle rane, e ne ha potuto concludere che la rigenerazione degli epiteli non dipende nè dalle cellule fisse del tessuto connettivo, nè dalle cellule connettivali migranti ; ma soltanto dalla proliferazione degli epiteli, e segnatamente di quelle cellule che trovansi nello strato più profondo, non poche delle quali divengono dapprima contrattili, e quindi libere, trasformandosi così in altrettante cellule epiteliali migranti ; mentre che gli elementi epiteliali, che trovansi sui margini della ferita, aumentano di volume e si trasformano in grosse cellule protoplasmatiche, le quali per segmentazione si dividono poscia in tante cellule nucleate di forma poligonale.

Allorquando una lesione dei tessuti superficiali interessa non solo gli strati epiteliali, ma ancora il sottoposto tessuto connettivo, e i vasellini sanguigni che vi si diramano, la guarigione ossia la riparazione di codeste parti può effettuarsi in due differenti maniere, che in chirurgia vengono dette *guarigione di prima e di seconda intenzione*. Nella guarigione per prima intenzione, le lesioni di continuità dei tessuti, ossia le ferite, vengono direttamente riparate e senza alcuno stadio intermedio macroscopicamente ravvisabile, col solo ravvicinamento artificiale dei labbri della ferita, sia per mezzo della sutura, sia per mezzo di cerotti adesivi. La

guarigione delle ferite per seconda intenzione, avviene in seguito di un processo suppurativo che si stabilisce sugli stessi margini della ferita. La differenza essenziale tra le due forme di guarigione consiste in questo, che nella guarigione per prima intenzione i labbri della ferita sono del tutto conservati, mentre nella seconda forma di guarigione subiscono una parziale mortificazione, la quale può derivare dalla contusione dei tessuti, dal loro inquinamento all'atto della ferita, o dal processo di suppurazione che si determina sulle labbra stesse della ferita. Le osservazioni fatte sopra ferite recenti, indotte a scopo sperimentale sugli animali, hanno altresì dimostrato che anche nella guarigione per prima intenzione si produce ordinariamente una essudazione di umore albuminoso coagulabile nel tessuto dei margini della ferita, la cui mercè essi margini vengono riuniti e cementati tra loro. Questa essudazione può constatarsi dopo poche ore dall'avvenuta lesione, ed è costituita da una sostanza, in parte ialina ed in parte granulosa, che contiene numerose cellule linfatiche: in breve tempo si trasforma in uno strato di tessuto fibrillare, che interposto ai labbri della ferita vi forma una specie di cicatrice, che ha una durata transitoria, poichè sebbene alle volte sia manifesta abbastanza, pur tuttavia coll'andar del tempo si dilegua completamente. Non possiamo affermare se questo tessuto connettivale si formi dai corpuscoli bianchi del sangue, stravasati nel momento in cui avvenne la lesione, o emigrati in appresso attraverso le pareti vasali, ovvero se proceda dalle cellule proliferate del tessuto dei labbri della ferita.

Allorquando poi i margini della ferita non si trovano ad

immediato contatto, o contengono delle sostanze estranee, o sono contusi; ovvero se si tratta di vaste ferite aperte, con rilevante perdita di tessuto cutaneo, in allora i sintomi della reazione flogistica, vale a dire l'iniezione vascolare ed il turgore dei tessuti lesi insorgono in proporzioni di gran lunga maggiori, di maniera che i tessuti scoperti assumono dopo alcune ore un aspetto opaco, dovuto alla infiltrazione di un umore coagulabile, e lasciano trasudare un liquido ricco di albumina e colorato dal sangue: nei giorni consecutivi si stabilisce il processo suppurativo, e dopo che insieme al pus è stata eliminata dalla ferita tutta la parte di tessuto mortificata, dopo cioè che la ferita si è detersa, come suol dirsi dai chirurgi, cominciano ad apparire le *granulazioni*, i così detti *bottoni carnosi*, nel fondo della ferita medesima, granulazioni che sono costituite da piccole escrescenze di colore roseo, di aspetto carneo, e dalle quali si separa un pus scevro del tutto dagli elementi del tessuto mortificato, che è il pus, che i chirurgi dicono di *buon aspetto*, di *buona natura*. Lo strato granuloso della ferita alle volte prolifera rigogliosamente, ed allora, siccome già vi ho altrove accennato, si formano delle fungosità, che sorpassano i margini della ferita, si sviluppa la così detta carne lussureggiante (caro luxurians), che si oppone alla cicatrizzazione della ferita medesima. La cicatrizzazione si determina per la trasformazione del tessuto di granulazione in tessuto connettivale, il quale, tanto in codesto caso, quanto in quello della guarigione delle ferite per prima intenzione si ricuopre mano mano di epitelio, che procede, come vi dissi, dalle cellule preesistenti e che si

trovano sui margini della ferita. Nel giovane tessuto di granulazione che si sviluppa, come vi ho detto testè, nel fondo di quelle ferite che guariscono per seconda intenzione, si riscontrano numerose anse vascolari, che naturalmente sono anch'esse di nuova formazione, e la cui disposizione arcuata corrisponde alla configurazione delle stesse granulazioni.

La neoformazione dei vasi sanguigni ha una parte rilevantissima nella rigenerazione e nella iperplasia non solo del tessuto connettivo, ma di tutti gli altri tessuti dell'economia. Ed infatti ogniqualvolta ha luogo una neoformazione di tessuto connettivo, di tessuto osseo, glandolare, per una certa estensione, torna assolutamente indispensabile la formazione di nuovi vasi sanguigni, non potendo che per mezzo dei vasi affluire ai tessuti in via di formazione il materiale nutritivo necessario al loro incremento. È perciò che nei tessuti di nuova formazione i vasi vi si mostrano assai per tempo; sono essi i fattori precipui e più importanti in tutti i processi neoplastici. Il Thiersch fa osservare a questo proposito che molto prima della formazione dei nuovi vasi propriamente detti, trascorse le tre o le cinque ore dall'avvenuta lesione, se si spinge una massa d'iniezione nei vasi sanguigni circostanti alla parte lesa, l'iniezione si diffonde in quello strato di plasma ricco di elementi cellulari che infiltra e riunisce i labbri della ferita, e vi si diffonde disegnando una specie di rete, tra le cui maglie si veggono le cellule che fan parte della materia plasmatica trasudata. Il Thiersch, basandosi su queste osservazioni, suppone che i vasi delle granulazioni e della cicatrice si sviluppino da cosiffatto sistema intercellulare di canalicoli. Anche l'Arnold

è riuscito, per la via dei vasi sanguigni, ad iniettare i canalini umoriferi dei tessuti, di maniera che anche quando non si volesse ammettere, che quello strato di tessuto di nuova formazione, che vedesi interposto alle labbra di una ferita, resti definitivamente vascolarizzato nella stessa guisa in cui rimane iniettato, i risultati delle iniezioni dimostrano sempre, e con la massima evidenza, che le correnti sanguigne dei vasi preesistenti possono facilmente aprirsi un varco nel tessuto di nuova formazione, attraverso le cellule del tessuto medesimo, e che i canalicoli che restano penetrati dalla massa d'injezione non sono altro che vasellini di nuova formazione e comunicanti col lume degli stessi vasi sanguigni preesistenti. Ed infatti tutti i patologi convengono oggigiorno nello ammettere che *lo sviluppo dei nuovi vasi sanguigni avvenga per la formazione di propagini derivanti dalle pareti dei vasi preesistenti*. Quale prima modificazione di codeste pareti si osserva sulla superficie esterna delle anse capillari una sporgenza a forma di padiglione, la quale termina in un filamento sottile. Codesto filamento di natura protoplasmatica, finamente granuloso, si allunga e si allarga gradatamente; spesso s'incontrano i filamenti provenienti da due vasi diversi, ovvero accade che l'estremità di un filamento va ad impiantarsi direttamente sulla parete di un altro vaso, più o meno ravvicinato a quello che ha dato origine al filamento medesimo. A questo modo si formano degli archi protoplasmatici, dai quali si dipartono nuovi filamenti della stessa natura, che vanno alla lor volta ad anastomizzarsi con quelli provenienti dalle pareti dei capillari o degli archi protoplasmatici già formati. Codesti archi dap-

principio sono solidi, o per meglio dire pieni ed impervi, essendo costituiti da una massa granulosa, nella quale dopo un certo tempo appariscono dei nuclei: in seguito codesti archi divengono cavi per la fluidificazione della porzione centrale della massa granulosa onde risultano costituiti, e si mettono immediatamente, o assai per tempo, in comunicazione col lume del vaso sanguigno con cui si trovano in rapporto o da cui trassero origine. Avvenuta la comunicazione, il sangue dal vaso preesistente penetra subito nella cavità del vaso neoformato e lo allarga, distendendone le pareti. Da quanto vi ho detto sulla neoformazione dei vasi sanguigni, si può concludere che l'arco protoplasmatico che si solleva dalla parte esterna di un vasellino sanguigno preesistente, devesi considerare siccome il prolungamento di una cellula della stessa parete vasale, prolungamento il quale, dopo avere acquistato un nucleo, si converte in una cellula filiforme indipendente e che rappresenta il rudimento di un nuovo vaso sanguigno, nel quale andrà a convertirsi definitivamente dopo di essersi canalizzato, e messo in rapporto col vaso originario. Ed infatti, appena si stabilisce la comunicazione ed avviene il passaggio del sangue nel capillare neoformato, questo si trasforma in un tubo a parete omogenea. Dopo un certo tempo appariscono dei nuclei in questa parete e vi si moltiplicano; della sostanza protoplasmatica si accumula attorno ai nuclei, ed il capillare trovasi alla fine costituito da una serie di cellule endoteliali appianate e riunite pei loro margini.

Se oltre a cosiffatto modo di formazione dei vasi sanguigni, di cui vi ho tenuto parola, ve ne siano degli altri,

non possiamo per ora affermarlo con sicurezza, e sopratutto non possiamo garantire la possibilità di una formazione primitiva di vasi e di sangue, una formazione cioè indipendente dai vasi preesistenti. Lo Ziegler per mezzo di alcune ricerche sperimentali da esso istituite nel 1876 sulla formazione del tessuto connettivo e dei vasi, ha creduto dimostrare la possibile formazione dei vasi dalle cellule linfatiche, dai globuli bianchi del sangue. Egli introdusse sotto la pelle di alcuni cani, e precisamente nella parte interna delle loro coscie, due piccole lamelle di cristallo, due copri-oggetti ordinari, cementati ai quattro angoli per modo da lasciare tra essi uno spazio capillare, nel quale potessero facilmente penetrare le cellule migranti. Trascorsi 25 a 70 giorni lo Ziegler rinvenne questo piccolo apparecchio completamente ravvolto in un tessuto di granulazione: liberato lo apparecchio da codesto involucro e sottoposto all'osservazione microscopica, afferma di avervi rinvenuto, oltre ad una quantità di cellule di forme e di dimensioni diverse, e del tessuto connettivo fibrillare, dei vasi di nuova formazione, sotto lo aspetto di piccole anse ripiene di globuli sanguigni, con appendici protoplasmatiche che sembravano altrettanti rampolli di nuovi vasi. Ora, sebbene sia molto probabile che tutti gli anzidetti elementi possano formarsi per un progressivo sviluppo delle cellule linfatiche, non può non sorgere il dubbio, che oltre alle cellule linfatiche, siano penetrati nello spazio capillare interposto alle due lastrine, dei sottilissimi getti dello stesso tessuto di granulazione in cui queste trovavansi incapsulate, ovvero vi siano state sospinte dallo stesso tes-

suto delle cellule, che eventualmente potevano essere rudimenti di cellule endoteliali.

Il tessuto osseo possiede in un grado elevato tanto la facoltà di rigenerarsi, dopo aver subìta una qualche perdita di sostanza, quanto quella di proliferare rigogliosamente in certe determinate condizioni morbose. La facoltà di riparare alle perdite di sostanza si appartiene propriamente a quelle parti dell'osso che producono sostanza ossea nelle condizioni normali, e che sono, come già sapete, il periostio e il midollo. In moltissimi casi la rigenerazione del tessuto osseo devesi al solo periostio, al quale debbonsi pure non poche neoformazioni ossee iperplastiche. Ma oltre al periostio e al midollo osseo, nell'interno dello scheletro anche le cartilagini sono per loro stesse capaci di generare nuova sostanza ossea. — La neoformazione del tessuto osseo avviene in diverso modo, ma in genere si effettua con quegli stessi processi pei quali si compie l'ossificazione fisiologica. Uno dei modi più semplici di formazione della sostanza ossea è quello in cui il periostio ed il midollo dan luogo alla produzione degli osteoblasti, ossia delle cellule formative dell'osso, le quali disponendosi le une accanto alle altre, ed assimilando i sali calcarei, si trasformano in parte in sostanza fondamentale omogenea, ed in parte in corpuscoli ossei. Alcune volte il periostio proliferante genera dapprima un tessuto cartilagineo, il quale non altrimenti che la cartilagine normale può trasformarsi in tessuto midollare e quindi in tessuto osseo. Queste osservazioni portano ad ammettere, che accanto alla diretta neoformazione ossea per mezzo degli osteoblasti, havvi ancora un altro modo di neo-

formazione della sostanza ossea, quello cioè che consiste nella metamorfosi di un tessuto preesistente in tessuto osseo. E sebbene codesto tessuto preesistente sia il più delle volte la cartilagine, anche il tessuto connettivo assimilando i sali calcarei può convertirsi in osso, per trasformazione della sostanza fondamentale in sostanza fondamentale ossea, e delle cellule connettivali in cellule ossee.

La neoformazione di tessuto osseo in forma di rigenerazione occorre frequentemente come processo di guarigione naturale nelle fratture. Nelle fratture semplici, ossia nelle soluzioni di continuità delle ossa, senza stritolamento, o ferita scoperta, fissando bene i frammenti, e tenendoli con appositi apparecchi solidamente ravvicinati, la riparazione dell'osso si effettua in una maniera così completa e perfetta, da non essere più possibile di ritrovare il posto della frattura, tanto sul vivo, quanto per l'osservazione microscopica dell'osso che fu fratturato.

Per studiare con ordine i fatti differenti che si succedono nella rigenerazione del tessuto osseo nel caso di una frattura, supponiamo quello di una frattura obliqua del femore sul terzo medio, ed in un individuo adulto e robusto. I due frammenti dell'osso, a motivo delle contrazioni delle masse muscolari che lo circondano, si trovano, non appena è avvenuta la frattura, spostati e sovrapposti l'uno sull'altro per la estensione variabile, di alcuni centimetri. La cavità midollare rimane aperta tra i due frammenti, numerosi vasellini sanguigni trovansi lacerati, e lo spazio esistente tra i due frammenti viene riempiuto da sangue coagulato. Il periostio ed il midollo restano schiacciati, stirati, e il periostio

staccato pure in parte dall'osso. È in seguito a cosiffatte cause d'irritazione che si stabilisce nel tessuto osseo, in corrispondenza della frattura, quel lavorio di rigenerazione destinato a ricongiungere tra loro i due frammenti dell'osso. Supponiamo ancora che i due frammenti dell'osso siano stati rimessi in posto dalla mano del chirurgo, e mantenuti a contatto da un conveniente apparecchio. Trascorsi alcuni giorni dall'avvenuta lesione dell'osso, e dopo dissipato l'edema inflammatorio della cute, e riassorbito in parte lo stravaso sanguigno, trovasi nel punto fratturato una intumescenza dura, immobile, e che a guisa di capsula ricinge l'osso completamente. A questa intumescenza è stato dato il nome di *callo*, ed è principalmente dovuta alle alterazioni che subisce il periostio nei dintorni della frattura: ho detto principalmente, poichè alla formazione di codesto callo possono prendere parte anche i tessuti circostanti, ed infatti il connettivo, i muscoli, i tendini e lo stesso tessuto adiposo, contribuiscono alle volte alla neoformazione dell'osso. Ma ordinariamente è il periostio che fornisce la più gran parte del callo: questo tessuto divenuto iperemico, fin dai primi giorni, si rigonfia sensibilmente a motivo della rigogliosa e progrediente proliferazione dei suoi elementi cellulari, e dell'abbondante neoformazione vasale. Questo tessuto periostale proliferante, presenta in sulle prime un aspetto gelatinoso, ma dopo alcuni giorni, e sopratutto nelle parti più vicine all'osso, si cambia in una sostanza porosa, osteoide, che dicesi *callo provvisorio*, per differenziarlo dal *callo definitivo*.

L'osservazione microscopica dimostra nella sostanza for-

mante il callo provvisorio tutti i caratteri istologici delle ossa spugnose, ma intorno al modo di originarsi di cosiffatto tessuto, specialmente nell'uomo, le nostre cognizioni sono tuttora incomplete ed insufficienti. D'altronde le ricerche sperimentali istituite sugli animali hanno dimostrato che la massa molle che formasi dal periostio all'intorno della frattura, ha sempre lo aspetto e la tessitura della cartilagine ialina. Nei cani questo tessuto cartilaginoso si trova già formato 36 ore dopo la lesione, e nel termine di due settimane, incominciano a mostrarvisi dei vasellini sanguigni e a depositarvisi dei sali calcarei, mentre le cellule cartilaginee, come avviene nella ossificazione normale della cartilagine, si trasformano in cellule midollari aventi in parte lo aspetto e la funzionalità degli osteoblasti: a questo modo dunque si genera una massa ossea, che dapprima porosa, si addensa e si consolida a poco a poco, sopratutto per opera degli stessi osteoblasti, i quali contribuiscono in modo particolare allo inspessimento progressivo della massa ossea porosa. È a questa massa ossea consolidata che vien dato, da Dupuytren in poi, il nome di *callo definitivo*, per distinguerlo, come vi ho detto, dal *callo poroso*, *osteoide*, designato con l'epiteto di *provvisorio*. Non sembra necessario che la formazione di codesto callo osseo, debba procedere da un tessuto cartilagineo: ed infatti nell'uomo parrebbe si formasse direttamente dalla calcificazione, o meglio dalla ossificazione del connettivo periostale proliferato. Codesto callo periostale viene dai chirurgi indicato pure col nome di *callo esterno*, per differenziarlo dal *callo interno*, che formasi entro il canale midollare delle ossa fratturate,

ed in seguito alla proliferazione e alla calcificazione degli elementi cellulari dello stesso midollo. Questo callo interno costituito in sulle prime da sostanza ossea spugnosa, a differenza del callo esterno si estende di poco oltre i limiti della frattura, in corrispondenza della quale forma una specie di zaffo che riunisce fra di loro i due frammenti dell'osso. Finalmente, decorso il 30° o il 40° giorno, si riuniscono tra loro anche le superficie dei frammenti che si corrispondono scambievolmente, per mezzo di un tessuto calloso che molto probabilmente deriva dalla proliferazione del tessuto midollare dei canalini di Havers, e da una diretta proliferazione delle cellule contenute entro i corpuscoli ossei. A questo callo, appunto perchè formasi tra i due frammenti dell'osso vien dato il nome di *callo intermedio*. — Pervenuto a questa fase il lavorìo di risarcimento dell'osso nelle fratture, la sostanza ossea di nuova formazione che ne teneva in posto i frammenti, cessa non solo di crescere, ma si va dileguando gradatamente, venendo riassorbito tanto il callo esterno, quanto la sostanza ossea formatasi nel canale midollare, che viene così a ripristinarsi nelle condizioni ordinarie. Nel tempo istesso il nuovo tessuto osseo formatosi tra le labbra della frattura, ossia il callo intermedio, si va consolidando sempre più, e fino al punto che la durezza e la resistenza dell'osso fratturato trovansi ristabilite completamente, e come lo erano nella sostanza corticale nelle condizioni normali. — I fenomeni tutti, che vi ho descritti, compiono la loro evoluzione in un tempo più o meno lungo: nelle fratture delle ossa lunghe del coniglio, e quando i frammenti non subirono che uno spostamento insignificante, si richiedono, secondo Bill-

roth, dalle ventisei alle ventotto settimane, perchè l'osso possa dirsi ritornato perfettamente nello stato primitivo: nell'uomo, se si deve giudicare dallo esame di ossa che furono fratturate, e che l'azzardo ci mise fra le mani, si può esser certi che si richiede un tempo molto più lungo, e che molto probabilmente è necessario trascorra qualche anno per non avere più traccie della sofferta frattura. — Nelle ossa spugnose e piatte la formazione del callo periostale è meno pronunziata che nelle fratture delle ossa lunghe. Predomina nelle fratture delle ossa spugnose e piatte la proliferazione del tessuto midollare dei canali Haversiani. Nelle fratture del cranio, per es., la formazione del callo provvisorio è appena apprezzabile, ed alcune volte sembra pure mancare completamente. Nelle ossa spugnose nelle quali lo spostamento dei frammenti è per lo più poco rilevante, non si forma giammai un callo esterno così spesso e pronunziato, come quello che si riscontra nelle fratture delle ossa lunghe: sono le lacune del tessuto spugnoso, corrispondenti alla parte dell'osso fratturato, che si riempiono di sostanza ossea, una parte della quale viene in seguito riassorbita.

Il potere riproduttivo delle ossa non si rivela nelle sole soluzioni di continuità, ma si manifesta ancora e nella maniera la più evidente in tutti quei casi nei quali vennero asportati dei pezzi più o meno grandi di osso, a condizione, peraltro, siccome è stato dimostrato dall'Heine, che nel tratto in cui venne asportato il tessuto osseo, ne sia rimasto integro il periostio. E non solo piccoli pezzi di osso possono rigenerarsi, quando fu conservato il periostio, ma porzioni

abbastanza estese, ed anco delle ossa intiere. Da questo fatto la chirurgia operatrice ha tratto profitto per ottenere la rigenerazione delle ossa in quei casi in cui si rende indispensabile l'asportazione di una parte più o meno estesa di un osso, affetto da una qualche alterazione morbosa, ed impossibile a dominarsi con altri mezzi di cura.

È pure ammissibile la rigenerazione del tessuto cartilagineo, purchè, secondo le osservazioni del Legrand, rimanga integro il pericondrio. L'Evetzky dopo avere indotto delle ferite sulle cartilagini delle rane, potè constatare in sulle prime una distruzione delle cellule cartilaginee, ed in capo ad alcune settimane, una rilevante proliferazione delle medesime: in codesto periodo di proliferazione le cellule si mostravano fortemente ingrandite, e contenevano persino a 12 nuclei, e si suddividevano in tante cellule minori. L'autore suppone che le cellule cartilaginee rigenerate nascano in parte nel modo ora indicato, ed in parte si formino per scissione o trasformazione delle cellule fusiformi del pericondrio. Anche il Legros e il Beraud (1869), riuscirono ad ottenere vere rigenerazioni della cartilagine, quando rimaneva intatto il pericondrio, cosicchè supposero che il pericondrio possegga uno strato condrogeno, nella stessa guisa che il periostio ne possiede uno osteogeno. Lo Schklarensky nel laboratorio dell'Andrew nel 1875, avendo asportato dei pezzi di cartilagine costale nei cani, potè constatare, dopo un anno, una completa riparazione della perdita di sostanza, e per mezzo di un tessuto cartilagineo simile in tutto al preesistente tessuto normale.

Ma ad onta di codesti risultati ottenuti dalla sperimen-

tazione, l'osservazione pratica ha dimostrato costantemente che le ferite delle cartilagini guariscono rarissimamente con la riproduzione di un tessuto cartilagineo, formandosi invece, nella massima parte di consimili casi, un tessuto connettivo al posto della cartilagine distrutta, e che si converte col tempo in un vero tessuto osseo.

Rapporto alla rigenerazione dei tendini vi dirò, che qualora la recisione è sottocutanea e non insorgono fenomeni d'infiammazione, ha luogo abbastanza facilmente ed anche con una certa prontezza, la ricongiunzione dei pezzi recisi. Uno o due giorni dopo la recisione le estremità si mostrano di già riunite per mezzo di un tenue tessuto, e nel termine di uno a tre mesi la ricongiunzione dei pezzi negli individui giovani può essere tanto completa, da permettere al tendine reciso di muoversi liberamente nella sua guaina. Stando ai risultati delle ricerche del Demarquay la proliferazione degli elementi cellulari degli strati interni della guaina avrebbe la parte principale nella rigenerazione del tessuto tendineo, la quale sarebbe anche sussidiata dallo sviluppo dell'estremità delle stesse fibre tendinee recise. Ma a queste conclusioni del Demarquay si oppongono oggi i risultati delle recenti osservazioni istituite in proposito dal Beltzow (Waldeyer's Archiv, 1883, XXII, 3). Eccovi quanto egli ha creduto di poter stabilire per le sue ricerche sperimentali.

Il tessuto tendineo, tanto negli animali a sangue caldo che in quelli a sangue freddo, dopo d'essere stato inciso o lacerato, reagisce con tanta energia, che nel caso in cui l'estremità recise non si sono di molto retratte, la riprodu-

zione del tessuto può farsi a spese soltanto delle cellule tendinee, e senza una manifesta partecipazione dei vasi: allorquando poi l'estremità dei pezzi si trovano ad una rilevante distanza, oltre alla viva reazione del tessuto reciso o lacerato, e che si rivela mediante una rigogliosa proliferazione delle sue cellule, si determina pure lo sviluppo di un tessuto di granulazione..... Le vecchie fibre tendinee, secondo il Beltzow, non prendono alcuna parte alla nuova formazione del tessuto, e le fibre del tessuto riprodotto deriverebbero molto probabilmente dalle cellule, e svilupperebbero tra le vecchie fibre. Ad ogni modo, quantunque il tessuto neoformato sia quasi del tutto identico al tessuto tendinoso, esso non presenta meno le caratteristiche fisiologiche del tessuto di cicatrice, e perciò si dovrebbe concludere, giusta le osservazioni del Beltzow, che rapporto ai tendini non si verifica punto una vera e propria rigenerazione del loro tessuto. — Nelle ferite scoperte quando l'estremità dei tendini non vengono riunite per mezzo della sutura, e la ferita cutanea non viene riunita accuratamente, si determinano in allora profonde ed estese suppurazioni, e la ricongiunzione dei tendini recisi non si verifica punto.

Nelle mie lezioni di Nosologia, laddove vi ho tenuto parola della forza di natura medicatrice e dei compensi fisiologici, la cui mercè vengono restituiti nelle condizioni normali gli alterati processi della economia, troverete pure fatta menzione della possibile rigenerazione delle fibre muscolari striate.

Su questo proposito vi dissi che nelle ferite, e nelle fe-

rite aperte sopratutto, non ha luogo ordinariamente una rigenerazione delle fibre muscolari striate che furono distrutte: ed infatti in consimili casi avviene che l'estremità del muscolo lacerato restano invece ricongiunte da un tessuto connettivo cicatriziale, e si dà luogo in tal modo alla così detta *sostituzione riparatrice*. La rigenerazione vera delle fibre muscolari, è stata anzitutto constatata nelle recisioni sottocutanee dei muscoli praticate sugli animali, e nella distruzione non di rado notevolissima delle fibre muscolari, che occorre nel tifo addominale, allorchè restano colpite, come ben sapete, dalla degenerazione cerea. Intorno poi al modo di procedere di cosiffatta rigenerazione delle fibre muscolari striate, le opinioni degli autori sono discordi. Si ritiene da alcuni che la neoformazione muscolare derivi dal tessuto connettivo circostante alle fibre, ossia dal perimisio; da altri si crede invece che le nuove fibre muscolari procedano dalle fibre residuali preesistenti. A favore della opinione dei primi parrebbe deponessero i preparati fatti sui muscoli dei tifosi morti nella quarta settimana di malattia. I tubi del sarcolemma in codesti casi si trovano avvizziti in parte, ed il perimisio ad essi interposto, presenta una copiosa agglomerazione di cellule, in parte rotonde ed in parte fusiformi, e tra queste alcune molto allungate, munite di parecchi nuclei, ed aventi una incipiente striatura trasversale. — L'origine delle nuove fibre muscolari dalle preesistenti è stata descritta in differenti maniere. In una gran parte delle fibre degenerate nel tifo si riscontrerebbe, secondo alcuni, una rigogliosa proliferazione nucleare: i nuclei si circonderebbero di un guscio di protoplasma, dal

quale si formerebbero in seguito le nuove fibre. Secondo un'altra versione, parrebbe che le vecchie fibre muscolari rimaste in condizioni normali, dopo l'avvenuta lesione, riproducessero le fibre distrutte mediante gemmazione e scissione longitudinale. Quest'ultima opinione è la più accettabile, essendo stata convalidata dalle ricerche sperimentali di molti osservatori, fra i quali è il Weber, il Neumann, il Jussenbauer, il Kraske ed il nostro Perroncito.

Nulla si conosce finora rapporto al modo onde si comportano le fibre muscolari liscie, allorchè furono recise o parzialmente distrutte, e perciò nulla possiamo assicurare rispetto alla loro rigenerazione.

La rigenerazione dei nervi recisi ha formato argomento di numerose ricerche sperimentali. Alcuni ritengono che le nuove fibre nervose traggano origine dal tessuto connettivo che in sulle prime riempirebbe il vuoto prodotto dalla lesione: da altri poi si crede che le nuove fibre nascano, come fu detto per le fibre muscolari striate, dalle fibre residuali dei nervi recisi; ma rapporto a questa seconda opinione si è incerti se la neoformazione delle fibre nervose si faccia a spese dei nuclei proliferati del nevrilema, ovvero proceda dalla divisione e gemmazione delle preesistenti fibre nervose. In altra parte di questi studî (pag. 171) vi dissi, che allorquando un tronco nervoso viene reciso, le fibre del moncone periferico degenerano in grasso: qualora poi questa degenerazione venga a mancare, ciò che accade in rarissimi casi, in allora si ha il ricongiungimento immediato dell'estremità recise del nervo, la cui funzione si ristabilisce nel termine di circa due settimane, e negli animali

giovani anche in capo ad otto giorni. Ma quando questa rapida riunione dell'estremità recise di un nervo non ha luogo, e specialmente si tratta non già di una semplice ferita da taglio, ma di una perdita di sostanza del nervo più o meno considerevole, allora nelle prime tre settimane non si osserva altro che degenerazione grassa delle fibre nervose, ben inteso di quelle appartenenti al moncone periferico, trascorso il qual tempo incomincia la rigenerazione, che parte sempre dalle fibre del moncone centrale. Gli sperimenti fatti da Maurizio Schiff sui cani hanno dimostrato possibile la rigenerazione delle fibre nervose anche quando ne fu asportato un tratto per la lunghezza di 4 centimetri; ma quando la perdita di sostanza oltrepassa codesto limite, invece delle fibre nervose, si forma un cordone di tessuto connettivo che ricongiunge gli estremi del nervo lesionato, ma naturalmente senza ripristinare in esso la funzione abolita. Quando ha luogo la rigenerazione delle fibre nervose, si formano dapprima delle fibre piatte e grigie, composte della guaina di Schwann e del cilindro dell'asse, intorno al quale si deposita in appresso la sostanza midollare.

Non è ancora ben dimostrato se le fibre nervose degli organi centrali siano capaci di rigenerarsi. Rispetto all'uomo non vi ha che una sola osservazione pubblicata dal Demme, il quale asserisce di aver constatato la neoformazione di fibre nervose in una cicatrice del cervello, due mesi dopo l'avvenuta lesione. La rigenerazione delle fibre nervose nel midollo spinale parrebbe d'altronde dimostrata da numerose osservazioni fatte sugli animali. Il Flourens, il Brown-Sequard, il Müller ed altri, riuscirono a dimostrare la ri-

generazione del midollo e dei gangli nella coda dei tritoni e delle lucertole. Il Naunyn e l'Eichorst al contrario avendo reciso il midollo spinale in cani giovanissimi, non ottennero che una limitatissima rigenerazione delle fibre nervose, e nulla per le cellule ganglionari. Nell'uomo poi secondo il Leyden, le osservazioni patologiche mentre rendono probabile la rigenerazione delle fibre del midollo spinale, non la dimostrano sicuramente. — Intorno alla rigenerazione dei gangli nervosi nell'uomo, nulla si conosce finora di positivo, come nulla può affermarsi con precisione rapporto alla possibilità del loro sviluppo iperplastico.

Rispetto alla rigenerazione degli organi interni vi dirò che la rigenerazione della milza si ritiene possibile, solo quando non venne estirpata completamente. Il Tizzoni (1) ha dimostrato sperimentalmente la possibile riproduzione parziale del parenchima epatico, concludendo dalle sue ricerche che la neoformazione del tessuto del fegato già completamente sviluppato, è, sotto il punto di vista istologico, identica in tutti i suoi componenti (cellule epatiche, vasi biliari) alle corrispondenti parti del fegato normale.

Il Pisenti nel laboratorio dello stesso Prof. Tizzoni ha istituito delle ricerche sperimentali sulla rigenerazione parziale del rene, affermando che nelle ferite di quest'organo la soluzione di continuità viene riparata in alcuni casi da neoformazione tanto di connettivo interstiziale, quanto delle

---

(1) Studio sperimentale sulla rigenerazione parziale e sulla neoformazione del fegato *(L'osservatore)*.

stesse parti glandolari del rene (tuboli e glomeruli), quali parti avrebbero, secondo esso, origine esclusiva da un differenziamento di elementi nuovi derivanti da quelli del tessuto connettivo di nuova formazione, non prendendo alcuna parte alla rigenerazione del tessuto renale, nè i vecchi tuboli, nè i vecchi glomeruli esistenti in prossimità dei margini della ferita.

Vi dirò infine che è stata pur constatata la rigenerazione della lente cristallina che procederebbe dalla capsula e precisamente dalla parte anteriore della medesima.

Riassumendo ora in termini generali quanto vi ho riferito sul processo della rigenerazione degli organi e dei tessuti del corpo, vi dirò che codesto processo si arresta quando la perdita di sostanza è stata completamente risarcita o con la neoformazione del tessuto precedentemente leso o distrutto, o con la formazione di un tessuto di cicatrice che alcune volte è soltanto provvisorio, venendo in seguito definitivamente sostituito, per lo meno in parte, dal tessuto fondamentale specifico, a carico del quale si era prodotta la perdita di sostanza, come appunto avverrebbe nella rigenerazione del tessuto renale, secondo le osservazioni del Pisenti che vi ho testè riferite. Che poi la rigenerazione dei tessuti consista in una vera e propria alterazione progressiva di nutrizione subordinata alla rimozione degli ostacoli alla proliferazione e allo sviluppo degli elementi cellulari, dopo quanto vi ho detto nelle precedenti lezioni, non ha d'uopo di una ulteriore dimostrazione. Vi dirò infine che quando la proliferazione cellulare si arresta, si limita alla riparazione delle lesioni e alla reintegrazione delle perdite

di sostanza patite dai tessuti, noi abbiamo in codesto fatto una prova evidente della esistenza nella economia di quella normale attività che si adopera a riordinare al tipo fisiologico gli alterati processi organici e funzionali delle diverse parti del corpo, e che dall'antica medicina veniva giustamente indicata col nome di *forza di natura medicatrice*.

LEZIONE DUODECIMA

DELLE IPERTROFIE E DEI TUMORI

Della ipertrofia degli organi e dei tessuti. — Dei tumori propriamente detti. — Per quali ragioni torna difficile formulare un esatta e precisa definizione della parola *tumore*. — Omoplasie ed eteroplasie. — Tumori omoplastici ed eteroplastici. — Etiologia dei tumori. — Tumori da causa infettiva. — Agenti traumatici. — Influenza dei patemi dell'animo. — Ipotesi snlla specificità, o virulenza dei tumori in genere. — La disposizione embrionale invocata dal Cohnheim quale momento causale della genesi dei tumori. — È questa la più plausibile interpretazione. — Biologia dei tumori. — Sviluppo e nutrizione dei tumori. — Decorso. — Infezione locale ed infezione generale. — Importanza della circoscrizione e della diffusione dei tumori in rapporto alla chirurgia operativa. — Condizioni determinanti la diffusione periferica dei tumori. — Malignità e benignità dei tumori. — Come si effettua la diffusione dei tumori maligni. — Conseguenze dannose derivanti all'organismo dalla presenza dei tumori tanto maligni che benigni.

Della ipertrofia degli organi e dei tessuti. — Nel secondo gruppo delle neoformazioni patologiche abbiamo com-

preso, come rammenterete, le *ipertrofie*. Dicesi *ipertrofia vera* l'aumento uniforme della massa di un organo o di un tessuto qualunque del corpo. Le ipertrofie hanno perciò grandissima analogia coi tumori così detti *omoplastici*, i quali non sono altro che il prodotto di un aumento più o meno pronunziato della massa degli elementi di un tessuto normale. Contuttociò l'ipertrofia di una parte si differenzia dal tumore omoplastico sviluppatosi a carico della parte medesima, sia perchè nel caso della semplice ipertrofia, può constatarsi un contemporaneo ed identico aumento dello stesso tessuto in tutto il rimanente del corpo, sia perchè nella ipertrofia l'aumento del tessuto si fa a spese di tutti gli elementi anatomici che lo compongono. Ed è precisamente per codesta ragione che nei tessuti semplici torna difficilissimo di stabilire se trattasi di una pura ipertrofia, o di un vero tumore omoplastico.

Una ipertrofia vera della cute o degli altri tessuti dell' estremità si verifica nel periodo di accrescimento del corpo quando le ossa prendono un esagerato sviluppo. In codesto caso l'ipertrofia delle parti molli si produce a motivo della tensione ch'esse subiscono per il graduale accrescimento in lunghezza delle ossa corrispondenti. — L'ipertrofia del tessuto connettivo adiposo, che si riscontra nella obesità, nella così detta *polisarcia*, ha luogo sopratutto nel connettivo sottocutaneo, nel sottosieroso, e nel connettivo intermuscolare. Si produce poi una ipertrofia circoscritta del tessuto adiposo, quando si atrofizzano quegli organi che ne sono normalmente avviluppati, come occorre, per es., nelle mammelle e nei reni, e questo è il caso della *ipertrofia*

ex vacuo, ossia per aumento dello spazio, per la rimozione degli ostacoli all'accrescimento, di cui vi ho tenuto parola nelle precedenti lezioni. — L'ipertrofia dei muscoli si verifica in seguito di una anormale e graduale tensione dei medesimi: nella tunica muscolare dei vasi sanguigni, per esempio, si dà luogo costantemente ad uno stato ipertrofico, quando in essi si aumenta durevolmente la tensione ossia la pressione esercitata dal sangue sulle pareti stesse dei vasi: altrettanto accade in tutti quegli organi cavi formati in parte di fibro-cellule muscolari, quando l'aumento e lo accumulo del loro contenuto li sottopone ad una esagerata tensione: ed è appunto per cosiffatta ragione che l'utero diviene ipertrofico, allorchè trovasi disteso dal prodotto del concepimento, o da smodata raccolta di sangue: per lo stesso motivo s'ipertrofizza il cuore, quando in conseguenza di lesioni delle valvole e degli orifici, il sangue ristagna nelle sue cavità, e dispiega sulle pareti delle medesime una più o meno rilevante pressione. Altrettanto occorre nei tessuti elastici, nelle membrane sierose e nelle mucose quando si trovano sottoposte ad una esagerata tensione. — L'ipertrofia delle ossa si ritiene come l'effetto di una disposizione congenita. — Una iperplasia progressiva delle glandole linfatiche ha luogo nella leuchemia, e come già vi ho accennato, anche in seguito alla estirpazione della milza. — Una vera ipertrofia dell'intero fegato si riscontra raramente, ma parziali ipertrofie, e di sezioni più o meno estese dello stesso fegato si producono non di rado quali alterazioni compensative dell'atrofia subita da altre sezioni della stessa glandola. — L'ipertrofia dei reni può essere anche congenita, ma

spesse volte è l'effetto dell'accresciuta attività funzionale, quando in uno dei reni per una qualunque alterazione morbosa rimase abolita la funzione; è questo il caso delle *ipertrofie di compenso* che, come altrove vi ho detto, si verificano non di rado anche a carico dei testicoli, quando uno di essi abbia per una qualsivoglia ragione di malattia cessato dal funzionare. Vi dirò infine che nelle mammelle si è pur constatata una rilevante ipertrofia collegata ad una smodata secrezione di latte alla così detta galatorrea, per lo più al terminare dell'allattamento.

La genesi delle ipertrofie è, come già sapete, dovuta o all'aumento della massa e del volume degli elementi anatomici, o alla loro moltiplicazione, ossia al loro aumento numerico; nel primo caso si ha ciò che chiamasi *ipertrofia semplice* o *vera*, e nell'altro la *ipertrofia numerica* o *iperplasia*. L'aumento di numero degli elementi cellulari dei tessuti si produce in alcuni casi per scissioni successive dei singoli elementi, donde la immediata produzione di elementi anatomici nuovi, simili in tutto a quelli da cui trassero origine. Questo è il caso della *iperplasia immediata*. Altre volte invece, e questo occorre il più spesso, la iperplasia è *mediata*, ed avviene la mercè di *cellule germinali* o di *cellule formative indifferenti*, come furon dette dal Virchow, quali cellule, uniformi in origine, sono capaci di assumere nelle loro evoluzioni successive le forme le più diverse e a seconda del tessuto in cui prendono sviluppo, convertirsi in elementi non dissimili da quelli che vi preesistevano, donde l'aumento della massa e del volume del tessuto medesimo. Il Virchow credette che le cellule

formative indifferenti fossero costantemente il prodotto della moltiplicazione *in situ*, degli elementi preesistenti nei tessuti, e che le cellule fisse dei tessuti connettivi, nei quali sogliono a preferenza osservarsi gli accumuli delle cellule germinali, colle loro successive e ripetute scissioni dessero luogo alla produzione di cosiffatte cellule germinali, e che dall'evoluzioni di queste si originasse la massima parte delle nuove formazioni patologiche. Questa dottrina del Virchow, sebbene non possa rigettarsi in modo assoluto, non è più accettabile, dopo le concludenti osservazioni del Rechlinghausen e del Cohnheim, per le quali è stato dimostrato che le cellule germinali o formative indifferenti del Virchow non sono altro che le stesse cellule bianche del sangue e della linfa pervenute nella trama dei tessuti, in cui si trasformano e si sviluppano, dall'alveo circolatorio, attraverso le pareti dei vasellini sanguigni.

Per l'aumento numerico degli elementi anatomici si generano le ipertrofie dei tessuti epiteliali, quelle del tessuto connettivo, della polpa splenica, del tessuto osseo, dei reni e di molti altri organi glandolari. In seguito poi all'aumento di volume e di massa degli stessi elementi divengono ipertrofici il fegato e il tessuto muscolare, le cui fibre peraltro non crescono soltanto in volume, ma, quantunque in un grado limitato, subiscono pure un aumento nel loro numero, per la suddivisione delle fibre primitive.

Il decorso delle ipertrofie è subordinato alle cause che le produssero e all'attività della circolazione sanguigna delle parti in cui si manifestano. Le ipertrofie non costituiscono siccome le rigenerazioni una neoformazione patologica sta-

bile o definitivamente durevole. Ed infatti, rimosse che siano le cause della ipertrofia, siccome il ricambio della materia continua nel tessuto ipertrofico nella stessa guisa che nei tessuti normali, la ipertrofia subisce un lavorio d'involuzione, e a poco a poco si risolve completamente. E così avviene che nella polisarcia scomparisce il grasso quando restano esaurite le sorgenti della sua produzione. L'ipertrofia dell'utero che si determina nello stato di gestazione, si dilegua dopo la espulsione del feto, per il noto processo di involuzione, cui vanno incontro gli elementi costitutivi dell'utero stesso. Anche l'ipertrofia delle pareti vasali indotta da ostacoli alla circolazione sanguigna, si risolve non appena questa ritorna nelle condizioni normali.

Rapporto alle conseguenze delle ipertrofie, vi dirò che le ipertrofie vicarianti possono in certo modo tornare utili all'organismo per la ragione che la funzione accresciuta nell'organo divenuto ipertrofico, compensa quella che rimase abolita nell'organo congenere, per il fatto di un'alterazione morbosa da questo sofferta. In alcuni casi, come nella polisarcia per es., la ipertrofia dei tessuti può riuscire dannosa, coll'arrecare disturbi abbastanza serii nell'esercizio delle diverse funzioni. Nei tessuti ipertrofici, come nei tessuti normali l'abolizione e la diminuzione della irrigazione sanguigna può farsi causa di metamorfosi regressive ed in particolare della degenerazione grassa e della colloide.

Ad esaurire lo studio delle alterazioni progressive di nutrizione, ci rimane a trattare di quelle neoplasie patologiche,

che sono annoverate nella vasta categoria dei *Tumori*. Il significato della parola *tumore* possiamo dire non essere ancora definito esattamente nella scienza. La parola *tumore* nella sua accettazione più vaga e generale è sinonimo di *tumefazione* ; ma se si volesse restar fermi al criterio della tumefazione ci troveremmo ben di sovente nel più grande imbarazzo, di fronte alla nomenclatura attualmente adoperata in patologia. Ed infatti si hanno non poche alterazioni morbose che si manifestano sotto la forma d'intumescenze più o meno voluminose e che non possono essere affatto annoverate nella categoria dei tumori : tali sarebbero, per esempio, il tumore inflammatorio, il rigonfiamento edematoso, l'idrope ascite, il tumore splenico sintomatico della infezione malarica, nonchè tutte quelle altre tumefazioni le quali abbastanza spesso, s'impongono come veri tumori, mentre non sono che il risultato della ritenzione di liquidi commisti ad elementi cellulari, fra cui vi citerò ad esempio le raccolte sanguigne, i così detti *ematomi*, quelle dei transudati, per lo più d'indole flogistica, come sarebbero l'idrocele e gl'igromi, ed infine le diverse cisti da secrezione degli organi glandolari e tutte quelle altre formazioni morbose comprese sotto il generico nome di *tumori da ritenzione*. Si hanno d'altronde non poche produzioni neoplastiche le quali allorchè sviluppano in certi tessuti del corpo, non dànno luogo ad alcuna intumescenza, e purtuttavia per la loro natura, e per la loro costituzione istologica sono identiche a quelle che in altre parti del corpo, e sotto circostanze diverse formano dei veri tumori più o meno manifesti: per es., una infiltrazione di sostanza cancerosa nel

tessuto di un osso, un nodo della stessa sostanza nel parenchima polmonare, sebbene non diano luogo ad alcuna tumefazione apprezzabile, non appartengono meno a quella serie di alterazioni patologiche che si comprendono sotto la denominazione di tumori. Il criterio pertanto della semplice tumefazione non può in verun modo valere a fornirci una idea adeguata ed esatta di quello che si vuole significare con la parola *tumore*.

Riandando sulle opere che hanno preceduto e servito di fondamento allo studio dell'anatomia patologica, troviamo la parola *tumore* adoperata precisamente nel senso vago e generale che abbiamo ora indicato. Nell'opera monumentale del nostro G. B. Morgagni vediamo con siffatto vocabolo designate certe alterazioni, per non poche delle quali non risulta chiara abbastanza la natura e non possono perciò essere annoverate nella categoria dei tumori propriamente detti, e come s'intendono nella moderna patologia. Il Morgagni, basandosi sul solo fatto della intumescenza, descrive pure fra i tumori l'infiammazione dei capi articolari delle ossa e dei loro legamenti, alterazione che anche al giorno d'oggi, unicamente per la consuetudine inveterata, suol essere designata col nome di *tumor bianco*, pel colore biancastro che presenta la cute che ricuopre l'articolazione tumefatta pel processo cronico inflammatorio. — Beniamino Bell, nelle sue *Istituzioni di Chirurgia*, suddivise i tumori in acuti ed inflammatori, ed in cronici ed indolenti: tra i primi annoverò il flemmone e gli ascessi; tra i secondi gli aneurismi, le idropi, le ernie, lo scirro, il cancro, i polipi, i prolassi, la spina ventosa, ecc. Ma il primo che

abbia rilevato assai nettamente il significato sintomatologico della parola *tumore*, è stato il Lobstein, il quale nel suo manuale di anatomia patologica considerò i tumori quali prodotti morbosi, alcuni dei quali risultano costituiti da tessuti analoghi ai tessuti normali, ed altri da tessuti eterogenei e quindi diversi dai tessuti che entrano nella costituzione normale dell'organismo.

Giovanni Müller nel 1838 nella sua opera; *Sulla fina struttura dei tumori morbosi*, si astenne dal formulare una qualsiasi definizione della parola tumore, avendo riconosciuto essere oltremodo difficile di poterne presentare una che fosse giusta ed esatta. Cionondimeno ravvisò anch'esso molto bene la natura dei tumori, allorchè stabilì la somiglianza della loro struttura con quella dei tessuti normali dell'organismo, e la identità dello sviluppo in entrambi. — Il Lebert nella sua *Fisiologia patologica*, dice che la parola tumore, può essere conservata nella scienza, come nome generico dei tessuti accidentali. — Il Rockitanscki nella 1ª edizione della sua Anatomia patologica, studia i tumori sotto il titolo di *Pseudoformazioni, o nuove formazioni organizzate*, trale quali accenna il pus e gli altri prodotti del processo di infiammazione, insieme a cui mette il tubercolo e quei blastemi morbosi che organizzandosi in elementi anatomici, dànno luogo alla produzione di un tessuto anormale. — Il Paget considera la categoria dei tumori quale una vasta suddivisione della classe delle ipertrofie ed escrescenze. — Lo Schuk nel 1851, in un'opera intitolata *Nozioni sui pseudoplasmi*, comprese sotto questo nome quelle nuove produzioni organizzate le quali si sviluppano e crescono sopra-

tutto in forza di alterazioni qualitative degli atti di formazione e di nutrizione. — Il Virchow infine nella sua classica opera: *Sui tumori morbosi* (Die Krankhaften Geschvülste) ritiene affatto impossibile di poter definire esattamente ciò che debbasi intendere con la parola tumore: « Si avrà un « bel proporre, egli dice, il quesito per sapere che cosa sieno « in realtà i tumori, mentre io credo non possa trovarsi « un sol uomo che sia capace di potervi rispondere. » Ed infatti anche la conoscenza esatta della intima costituzione dei tumori, acquistata per le indagini microscopiche, non ha gran cosa contribuito a rendere meno difficile la definizione della parola tumore. Il sapere pertanto che un lipoma è costituito da una massa neoformata di tessuto adiposo, e l'osteoma da una massa di nuovo tessuto osseo, non ha per nulla giovato a fornirci le note differenziali del tumore grasso, del così detto lipoma, dalla semplice ipertrofia del pannicolo adiposo che noi riscontriamo sviluppatissimo nella obesità; nè tampoco le caratteristiche capaci di farci distinguere dal tumore osteoma, una iperostosi, che è pur sempre il prodotto di una nuova formazione di sostanza ossea. Non essendovi quindi argomenti sufficienti per stabilire una distinzione essenziale fra i tumori propriamente detti, e le ipertrofie dei tessuti, non possiamo neppure accettare la definizione del tumore che fu proposta dal Lücke, e che fu da non pochi accolta favorevolmente. Il Lücke definì il tumore dicendo « essere un aumento di volume per neoforma- « zione di tessuto, il quale non raggiunge mai alcuna tipica « terminazione ». Chiarirò con un esempio ciò che devesi intendere per *terminazione tipica.* Un tumore canceroso

sebbene sia costituito, come lo sono molti organi glandolari, da uno stroma connettivale vascolarizzato e da cellule epiteliali, ed abbia perciò gli elementi tutti che entrano nella costituzione istologica delle glandole, non raggiunge mai nella sua evoluzione, la formazione di un *tessuto tipico glandolare*. Non possiamo peraltro accettare la definizione del Lücke, poichè nella ipertrofia del cuore o della vescica, per esempio, abbiamo senza meno una neoformazione di tessuto, ma non possiamo constatare in essa il fatto di veruna terminazione tipica, analogamente a quanto abbiam detto occorrere nei tumori propriamente detti: altrettanto avviene nel caso della formazione di un tumore splenico da malaria, o di una elefantiasi cronica inflammatoria. — Anche *la deviazione dell'accrescimento del tessuto di nuova formazione, dal tipo anatomo-morfologico della parte in cui esso prende sviluppo*, è stata giustamente considerata, quale una caratteristica essenziale, e da doversene tenere seriamente conto nella definizione della parola *tumore*. Nella ipertrofia dell'utero, per esempio, sia che questa proceda da una difettosa involuzione, sia che abbia origine da una metrite cronica, la forma tipica o meglio la forma anatomica del viscere rimane integra ed immutata; mentre nel fibro-mioma uterino, codesta forma viene ad essere più o meno alterata: così pure nella iperplasia di un epitelio stratificato cresce semplicemente lo spessore del tessuto, e rimane perfettamente conservata la regolare stratificazione degli epiteli; mentre che nel carcinoma, che è un neoplasma, un vero tumore epiteliale, gli elementi epiteliali proliferati assumono una disposizione incostante

ed irregolare: altrettanto dicasi del lipoma, che non presentasi mai sotto una forma tipica determinata e costante, mentre la neoformazione ipertrofica del grasso che si accumula nel pannicolo sottocutaneo nella polisarcia, per quanto voglia essere considerevole, lascia sempre inalterata la disposizione anatomica dello stesso pannicolo. Cionondimeno per quanto il carattere dell'atipia morfologica possa considerarsi quale un criterio importante non solo, ma indispensabile nella definizione del tumore, questo solo carattere oltrechè non può essere sufficiente per potervi formulare sopra una completa e rigorosa definizione e nella quale appariscano manifestamente le note differenziali dei tumori, da quelle delle altre produzioni neoplastiche, non è di assoluta ed esclusiva pertinenza dei tumori propriamente detti. Vi hanno infatti una quantità di neoformazioni di tessuti, che non sono e non possono certo annoverarsi tra i tumori, e che tuttavia non possono non essere considerati quali neoformazioni morfologicamente atipiche siccome i tumori. Ed infatti cosa può mai esservi di più atipico di un callo recente che si forma sui margini di una frattura; di un' aderenza connettivale pleuritica o peritonica, e della produzione di un tessuto osseo nello stroma del polmone? Son queste altrettante neoformazioni atipiche di tessuto, ma che non possono certamente essere classificate insieme ai tumori.

Ho creduto riferirvi tutto ciò che dagli autori si è detto sul significato della parola tumore, perchè poteste giudicare da voi stessi quanto mai torni difficile il formulare una definizione giusta ed esatta, e valevole per conseguenza a stabilire quelle differenze per le quali i tumori, propriamente

detti, possono essere distinti dalle semplici neoformazioni morbose, e da quelle altre alterazioni le quali, sebbene abbiano tra i loro caratteri quello ancora della intumescenza, non possono essere comprese nella categoria dei tumori, per la loro diversa natura, e per la loro diversa maniera di originarsi.

Dopo quanto vi ho detto finora sembrami si possa giustamente concludere: che vista la impossibilità di definire esattamente la parola tumore, e quindi differenziare i tumori dalle altre neoformazioni patologiche, in base alla loro costituzione morfologica ed istologica, non rimane altro, affine di poter stabilire una distinzione tra le semplici neoformazioni di tessuto e i tumori propriamente detti, che rimontare alla patogenesi delle une e degli altri, e così stabilirne le note differenziali sul criterio etiologico. Ma prima di affrontare questo importante argomento della patogenesi dei tumori, non posso a meno di richiamare brevemente la vostra attenzione sulla questione che concerne la loro classificazione.

I tumori, come già sapete, sono stati variamente distinti e classificati. Fin quasi al principiare del secolo attuale, i tumori erano distinti gli uni dagli altri, col tener conto semplicemente del loro aspetto esteriore, delle caratteristiche della loro configurazione. Ed infatti si furono appunto le esteriori apparenze che motivarono la scelta della denominazione di *cancro*, per quei tumori che oggi l'istologia patologica ha riunito nel genere degli *epiteliomi*, imperocchè fu tenuto conto semplicemente di quella speciale disposizione dei vasi sanguigni all'intorno di cosiffatti neoplasmi, e che richiama quello delle zampe del granchio, quantunque una

consimile disposizione dei vasi la s'incontri pure in altri tumori, i quali differiscono essenzialmente dai cancerosi per la loro costituzione istologica. Attenendosi ai soli caratteri esterni furono distinti i tumori in diversi gruppi, designandoli sotto i nomi di *nodosità*, di *tubercoli*, di *funghi*, di *polipi*, ecc., senza punto curarsi di ciò che la più superficiale osservazione poteva dimostrare, vale a dire che uno stesso prodotto patologico può presentarsi sotto una qualunque delle forme anzidette, non solo sopra individui diversi, ma ancora sullo stesso individuo, e sopra una medesima regione del di lui corpo.

Ma una divisione veramente scientifica dei tumori divenne soltanto attuabile da quel tempo in cui furono conquistate nozioni positive ed esatte sulla loro maniera di svilupparsi e sulla loro costituzione istologica; allora soltanto fu possibile una classificazione dei tumori basata sui caratteri genetici ed anatomici, ed è al Virchow che andiamo debitori della prima classificazione dei tumori stabilita sopra questi caratteri. — Uno dei primi risultati delle ricerche istologiche sui tumori si fu la dimostrazione dell'analogia che non pochi tumori hanno con molte parti del corpo, rispetto al tessuto onde sono costituiti. Da codesto fatto ebbe origine la divisione dei tumori in due grandi categorie, in una delle quali furono compresi quei tumori che presentano una struttura analoga a quella dei tessuti normali del corpo, e e nell'altra quelli che sono forniti di una struttura speciale e differente da quella degli stessi tessuti normali. Su questa base di classificazione furono iniziate le ricerche istologiche sui tumori dagli allievi di Saverio Bichat, e dei suoi succes-

sori, fra i quali il Lobstein, che propose designare col nome di *Omoplasie* i tumori la cui costituzione istologica è identica a quella dei tessuti normali, e col nome di *Eteroplasie* quei tumori che hanno una tessitura diversa da quella degli stessi tessuti normali. Ma questa divisione dei tumori in *Omoplastici* ed *Eteroplastici* (omologhi ed eterologhi, secondo il Virchow) oggi potrebbe essere soltanto sostenuta nel senso che l'omoplasia voglia significare una neoformazione di tessuto in cui la disposizione degli elementi sia conforme ad un tipo esistente nell'organismo in condizioni fisiologiche, e l'eteroplasia corrisponda invece alla neoformazione di tessuti i cui elementi presentano una disposizione, un aggruppamento diverso da quello che si riscontra nei tessuti normali: il cancro ci presenta un esempio veramente tipico di codesta disposizione eteroplasica degli elementi anatomici. Vi dirò inoltre che nei tumori eteroplastici, i cui elementi d'altronde non differiscono punto da quelli che trovansi nell'organismo fisiologico, l'anormalità non consiste soltanto nello speciale e diverso aggruppamento degli elementi anatomici, sibbene nel fatto della neoformazione, di tessuti in località del corpo in cui non esistono normalmente, o in un'epoca della vita dell'organismo in cui non dovrebbero rinvenirsi. Lo sviluppo, per es., di un tessuto epiteliale in una località dove normalmente non dovrebbe trovarsi che del tessuto connettivo, o del tessuto glandolare linfatico, costituisce il fatto dello sviluppo di un tessuto in una parte, nella quale codesto tessuto non esiste in condizioni normali: in codesto caso ha luogo ciò che chiamasi una *eterotopia* o una *formazione eterotopica*,

cioè a dire, la produzione di un *tessuto fuori di luogo.* Allorquando poi un tessuto si sviluppa in un'epoca della vita nella quale la formazione di codesto tessuto non ha punto luogo, si ha il fatto della *eterocronia,* ossia della neoformazione di un *tessuto fuori di tempo*: tale sarebbe il caso della comparsa di un tessuto mucoso o cartilagineo nell'organismo adulto ed in località dove cosiffatti tessuti non si trovano normalmente che nell'embrione, o nell'organismo in via di sviluppo e di accrescimento.

Io non spenderò il mio tempo nello esporvi la classificazione e la nomenclatura dei tumori stabilite sulla base della loro genesi e della loro differente costituzione istologica, imperocchè debbo credere che tutto questo sia a voi già noto, per lo studio dell'anatomia patologica, essendo còmpito dell'insegnante di codesta parte degli studi medici farvi conoscere in tutti i suoi dettagli la storia della istogenesi e della fina struttura anatomica dei molteplici e svariati tumori.

Il Patologo generale deve a preferenza occuparsi di quelle questioni che si riferiscono alle ragioni onde si determina la comparsa dei tumori, e alla storia della evoluzione, della vita, per così dire, di cosiffatte produzioni neoplastiche. Rivolgiamo quindi il nostro studio sulle importanti questioni che concernono la *Etiologia* e la *Biologia* dei tumori.

Uno degli argomenti di medicina che trovansi avvolti nella più grande oscurità, è senza meno quello che riguarda l'etiologia dei tumori. — Nelle opere più recenti di Patologia generale o di anatomia patologica troverete dei capitoli consacrati allo studio di una categoria di tumori, qualificati col titolo d'*infettivi.* Codesti tumori in molti trattati

pubblicati parecchi anni indietro, come nella stessa opera del Virchow *Sui tumori morbosi*, trovansi annoverati fra i *granulomi* e fra i *tumori linfatici* (leucocitomi) ovvero considerati, siccome ha creduto il Rindfleisch, quali prodotti inflammatori specifici. Il Virchow ha classificato tra i granulomi i tumori sifilitici, le così dette gomme, il lupus, la lebbra e la morva; e tra i tumori linfatici il tubercolo, tenendo conto semplicemente della loro costituzione istologica. Risultano infatti codesti tumori di un tessuto di granulazione, ed hanno per nota anatomica caratteristica quella di non oltrepassare nella loro evoluzione la formazione dell'anzidetto tessuto, ch'è quanto dire, di non esser capaci di una ulteriore organizzazione. Ora avendo le recenti ricerche istologiche ed istochimiche dimostrato, per quanto sembra, doversi attribuire la genesi di cosiffatti neoplasmi alla presenza di organismi parassitari, provenienti dall'esterno o dal corpo di un altro individuo, resterebbe abbastanza giustificata la creazione di una categoria di tumori, designati coll'epiteto d'*infettivi*. Vi ho detto che le recenti ricerche, hanno, *a quanto sembra*, dimostrato per gli anzidetti neoplasmi una genesi parassitaria, imperocchè non posso trasandare dal rammentarvi che sebbene oggi sia concordemente affermata da tutti gli osservatori l'esistenza di speciali microfiti parassitari in ciascuna delle anzidette produzioni neoplastiche, non si potrebbe tuttavia asserire con eguale certezza che essi ne fossero l'unica ed assoluta cagione determinante. Pei neoplasmi sifilitici infatti anche le ultime osservazioni istituite dal Birch-Hirschfeld (1) non sono

---

(1) Centralblatt für die Med. Wissens, 1883.

punto riuscite ad accordare ai micrococchi in essi rinvenuti un *carattere specifico* e ad ammettere ch'essi rappresentino il vero ed esclusivo fattore del contagio sifilitico. È pure contestata da parecchi osservatori (Spina, Klebs, Forwad, ecc.), la specificità patogenica del bacillo tubercolare discoperto recentemente dal Koch, e la cui esistenza non solo nei noduli, ma in tutti i prodotti di natura tubercolare è oramai universalmente affermata. Ad ogni modo e prescindendo dal valore etiogenico degli organismi parassitari rinvenuti nei granulomi e nei prodotti tubercolari, il modo di manifestarsi di cosiffatti neoplasmi, il decorso clinico che ci presentano costantemente e sopratutto la loro trasmissibilità da individuo ad individuo, provano a sufficienza come la causa efficiente dei medesimi debba consistere in un qualche elemento specifico, in un qualche virus capace di rigenerarsi e moltiplicarsi in seno agli stessi neoplasmi e pei quali rimane in tal guisa giustificato il titolo d'*infettivi*.

Rispetto alle altre classi di tumori sono state addotte una quantità d'ipotesi per ispiegarne la origine, ma nessuna di queste può dirsi soddisfacente, imperocchè di tutte le molteplici e svariate cagioni alle quali si è creduto attribuire la genesi dei tumori, non havvene alcuna che possa dirsi definitivamente provata ed esente da qualsiasi critica discussione. — Nessuna importanza possiamo infatti attribuire a quella serie di momenti causali che vengono dai patologi indicati sotto la generica denominazione di *predisponenti*, quali sarebbero l'età, il sesso, la costituzione, la posizione sociale, il genere di vita, ecc., dappoichè torna affatto impossibile di stabilire un nesso genetico tra la loro influenza e lo

sviluppo dei differenti neoplasmi. — Tra le cause dirette ed occasionali credute capaci a determinare lo sviluppo dei tumori, una delle più importanti a conoscere è quella dei così detti stimoli locali di natura meccanica o chimica. Nelle mie lezioni di etiologia, laddove ho trattato delle influenze meccaniche sulla salute dell'uomo, mi sono pure interessato dell'azione dei traumi nella genesi delle produzioni neoplastiche, e dei tumori segnatamente. Vi ho detto allora, come ad onta che la generalità dei chirurgi, basandosi sopra un rilevante numero di osservazioni, riconosca nelle cause trau matiche, una origine non infrequente di non pochi tumori, il Cohnheim nella sua patologia generale neghi recisamente la possibilità di codesto fatto, ammettendo soltanto che talune ipertrofie e certi prodotti neoplastici inflammatori possano svilupparsi in conseguenza dell'azione dei traumi, ma giammai un vero tumore. Il Cohnheim a sostegno della sua opinione, oltre al fatto che non si è finora riuscito a determinare sperimentalmente negli animali la formazione di un vero e proprio tumore, in seguito di una infiammazione traumatica, si appoggia sulle statistiche per dimostrare come nella massima parte dei casi di tumori osservati (86 per cento) entro il periodo di dieci anni, nella clinica di Berlino mancò affatto la causale dei traumi; e che nei pochi casi (14 per cento) in cui lo sviluppo dei tumori fu riportato ad un pregresso traumatismo, non si potè avere giammai la certezza che il traumatismo ne fosse stata la vera ed unica cagione determinante. A codesta osservazione del Cohnheim feci seguire un'osservazione del Perls, che sembrami abbastanza giusta, cioè che se uno volesse convenire nella conclusione

del Cohnheim su questo argomento, bisognerebbe considerare tutti i tumori indistintamente quali entità morbose di una natura affatto speciale, e che non avessero mai alcuna attinenza genetica con le alterazioni d'indole inflammatoria; mentre per l'opposto sappiamo che tutti i trattatisti di oncologia insegnano, non essere affatto possibile di tirare una barriera assoluta tra le neoformazioni inflammatorie e quelle produzioni neoplastiche, cui si compete propriamente la denominazione di tumori.

Circa alla influenza dei patemi dell'animo, degli eccitamenti nervosi sulla genesi dei tumori nulla si può asseverare di positivo. Sebbene sia indiscutibile che le passioni e le depressive sopratutto, possano indurre gravi e profonde perturbazioni nella costituzione dell'organismo, nelle condizioni della nutrizione e quindi nell'impasto della materia organata, ciò che rilevasi con tutta evidenza dai disturbi nell'esercizio delle diverse funzioni, dalle alterazioni della crasi del sangue, e segnatamente dallo scadimento della nutrizione generale, torna affatto impossibile di precisare un rapporto certo di causalità tra i patemi dell'animo e la manifestazione dei vari tumori e di alcuni tumori in particolare. Si potrebbe tutto al più supporre che lo stato di atonia e degli organi e dei tessuti che consegue all'azione di certi patemi dell'animo, fosse per sè stesso una cagione predisponente, una condizione capace di favorire la manifestazione di certi dati neoplasmi in quegli individui nei quali, in forza di una preesistente diatesi speciale, si avea l'attitudine, per così dire, alla formazione di cosiffatte alterazioni morbose.

Mettendo da parte i tumori detti *da infezione*, e per la massima parte dei quali è, come vi ho detto, dimostrata la presenza di speciali microfiti parassitari, che possono esserne pure la cagione efficiente; non pochi autori hanno anche per tutti gli altri tumori vagheggiato l'idea di una *genesi infettiva*, ammettendo come causa dei medesimi un *quid* di specifico, una specie di virus capace di generarli. Ma codesta ipotesi manca assolutamente di base. Ed infatti, oltrechè non venne mai registrato nella storia della medicina l'avvenimento di una intercorrenza epidemica o endemica di veri tumori, non esiste finora un solo caso che possa autorizzare ad ammettere il trasporto di un tumore da un individuo ad un altro. Non si è mai saputo che un chirurgo operando un tumore ne sia rimasto infetto e lo abbia contratto per essere rimasto ferito nell'atto operativo: giammai è avvenuto che un uomo abbia contratto un cancroide della verga pei contatti avuti con la moglie affetta da carcinoma uterino. E così pure tutti i tentativi infruttuosi di inoculazione dei tumori fatti dall'uomo sugli animali e da un animale all'altro della stessa specie, respingono assolutamente l'idea della possibile trasmissibilità dei tumori. Non esiste infine un sol fatto che possa comprovare la esistenza di un virus nei tumori, paragonabile a quello della tubercolosi, della lebbra, della sifilide, e di tutte quelle altre malattie cui giustamente compete il titolo di trasmissibili e d'infettive.

Ora non essendo possibile rendersi un'adeguata ragione della genesi dei tumori la mercè dei momenti causali testè esaminati, il Cohnheim ha creduto rinvenire nella *disposi-*

zione embrionale il punto di partenza e il fattore unico determinante la formazione di consimili neoplasie patologiche. Pei teratomi, siccome altrove vi accennai, non si può a meno di riconoscere la importanza di codesta disposizione embrionale nella genesi dei medesimi. Ed infatti si accordano in questa opinione non pochi distinti patologi, e fra questi il Lücke che ha addotto importanti argomenti per affermare che le cisti dermoidi sono sempre produzioni congenite, e la cui origine devesi ripetere da accartocciamenti e strozzamenti del foglietto germinale esterno, o sieroso nel momento della formazione delle cavità orbitarie, della bocca e del collo, non che dei testicoli e della ovaia. Ma il Cohnheim non esita punto ad invocare la disposizione embrionale per ispiegare la genesi di tutti gli altri tumori indistintamente. Egli suppone che in un primo stadio dello sviluppo embrionale, si produca un numero di elementi cellulari maggiore di quello che si richiede per la struttura e la formazione di una data parte del corpo, e che codesti elementi superflui rimangano, per così dire, inoperosi in mezzo al tessuto e nello stato embrionale, conservando pur sempre attivissima la capacità a proliferare e a svilupparsi in una determinata direzione. In cosiffatta anomalia della disposizione embrionale degli elementi anatomici, si troverebbe quindi riposta, secondo il Cohnheim, la ragione dello sviluppo dei tumori nelle differenti epoche della vita; e a sostegno di codesta sua ipotesi, egli adduce una serie di fatti e di argomenti desunti dalla trasmissione ereditaria degli stessi tumori, dalla comparsa congenita dei medesimi e dallo studio di tutte quelle circostanze e di tutte quelle condizioni inerenti al-

l'organismo individuale, sotto la cui influenza suole determinarsi la manifestazione dei tumori nelle diverse parti del corpo. Io mi risparmio dallo esporvi tutto il dottrinale che il Cohnheim ha saputo mirabilmente costruire per dimostrare quanto di verosimile e di accettabile siavi nella sua ipotesi, imperocchè non dovrei far altro che ripetervi alla lettera tutto ciò che egli ha scritto su questa importante questione di patologia generale, essendo impossibile di omettere uno solo dei fatti e degli argomenti da esso addotti, senza menomare il valore della sua dottrina e pregiudicarne la giusta ed esatta interpretazione. Io mi limiterò quindi a farvi osservare, come dal concetto emesso dal Cohnheim sulla genesi dei tumori, emerge con tutta evidenza la ragione dell'*atipia macroscopica* e *microscopica* dei tumori medesimi, carattere costante e dimostrato dalla loro analisi obbiettiva, e come i tumori divengano in tal modo immediatamente affini alle *neoformazioni patologiche*, e resti per conseguenza abbastanza giustificata la definizione che il Cohnheim propone per la parola *tumore*, cioè, una *neoformazione atipica di tessuto da disposizione embrionale*. Io vi impegno a leggere e meditare questa bella pagina dell'opera dell'illustre patologo di Lipsia, e son certo vi persuaderete che se l'ipotesi da lui avanzata, non si basa, come afferma egli stesso, sopra una prova convincente, positiva, i fatti e gli argomenti che adduce a sostegno della medesima sono di tanto valore, da poterne legittimamente concludere, di non esser possibile, nelle attuali condizioni della scienza, di fornire sulla genesi dei tumori una migliore e più razionale interpretazione.

Diciamo ora della biologia dei tumori, ed incominciamo dallo interessarci dello sviluppo e della nutrizione dei tumori medesimi. Ammesso, secondo l'ipotesi del Cohnheim, che i tumori si formino per il ridestarsi dell'attività produttiva in germi embrionali esistenti in uno stato potenziale, in mezzo ai tessuti completamente costituiti, la sola condizione positiva e valevole a determinare lo sviluppo dei germi anzidetti, sarebbe, secondo lo stesso Cohnheim, un sufficiente afflusso di sangue, o, per meglio dire, l'afflusso di un sangue atto quantitativamente e qualitativamente a promovere lo sviluppo di un determinato neoplasma; ed infatti sarebbe certamente impossibile lo sviluppo di un osteoma, se gli elementi embrionali non venissero bagnati da un sangue fornito a sufficienza di sali calcarei; come nella stessa guisa non potrebbe effettuarsi la produzione di un lipoma, se l'organismo non fosse capace di assimilare in proporzioni esuberanti i materiali adipogeni, e di provvedere che una parte non indifferente dei medesimi non rimanesse trasformata dal processo di combustione, e quindi eliminata dall'organismo medesimo.

Una prova abbastanza eloquente per dimostrare la rilevante influenza che lo afflusso del sangue, e dei succhi nutritizi ha nello sviluppo dei tumori, ci viene senza meno fornita dal frequente sviluppo dei tumori cartilaginei ed ossei nello scheletro, e dei tumori dermoidi, entro il periodo della pubertà, in quel periodo cioè della vita in cui ha naturalmente luogo un notevole afflusso di sangue non solo nel tessuto osseo, ma in tutti quegli altri tessuti che provengono originariamente dal foglietto germinale esterno,

fra cui abbiamo pure la cute e i suoi annessi. La stessa prova ci viene fornita altresì dall' aumento straordinariamente rapido che presentano i tumori delle ovaia, delle mammelle e dello stesso utero entro il periodo della gravidanza, nei quali organi, com' è noto, affluisce in codesto periodo una maggior copia di sangue. — Non possiamo affermare con egual sicurezza se una iperemia flogistica, sia per se stessa capace di determinare lo sviluppo di un preesistente germe neoplastico; purnondimeno non possiamo dubitare menomamente, avendolo la chirurgia ripetutamente constatato, che i neoplasmi esistenti, ossia già in via di sviluppo, aumentano di volume rapidamente in seguito ad iperemie congestive od inflammatorie, dipendenti da stimoli direttamente operanti sulla località affetta.

Rispetto alle differenze che possono riscontrarsi nei diversi tumori circa la rapidità del loro accrescimento, manchiamo affatto di argomenti positivi per ispiegarle: si potrebbe tutto al più ritenerle subordinate ad ignote condizioni interne dei diversi germi neoplastici.

La nutrizione dei tumori è interamente dipendente dallo stato della circolazione sanguigna nella massa del loro tessuto. I vasi si formano e crescono nei tumori secondo le leggi della formazione e dello accrescimento fisiologico, con la sola differenza, che nei tumori anche la vascolarizzazione si produce e si stabilisce in una maniera totalmente atipica. E si è appunto per codesto fatto, che noi vediamo tumori, non solo di diversa natura e di diversa specie, ma tumori di una identica tessitura istologica, ora poveri estremamente, ed ora ricchi ad esuberanza di vasi sanguigni, e

tanto ricchi talvolta da rivestire il carattere così detto *telangectasico*. Anche la qualità dei vasi che si riscontrano nei tumori va soggetta a rimarchevoli differenze: ed infatti alcune volte predominano i capillari, altre volte si trova di preferenza sviluppato il sistema venoso, mentre in altri casi sono le arterie che hanno la prevalenza, la qual cosa è fatta manifesta dal carattere pulsante dei tumori. L'atipia della vascolarità dei tumori si rileva pure nella struttura delle pareti degli stessi vasi, siccome vien dimostrato dagli *aneurismi fusiformi o cilindrici*, dalle *flebectasie*, e dall'*ectasie capillari*, che non di rado si riscontrano nei tumori. Per questo medesimo fatto dell'atipia vascolare, possiamo renderci conto, tanto dei disordini circolatori e delle loro conseguenze, che frequentemente occorrono nei tumori, quali sarebbero le anemie, le iperemie, le trombosi, l'embolie, gli stravasi, le infiammazioni e la stessa necrosi; quanto delle alterazioni del ricambio materiale che possono determinarsi nella sostanza degli stessi tumori, e che ci sono rivelate dalle molteplici metamorfosi regressive, che, come altrove vi ho detto, possono verificarsi nel tessuto dei neoplasmi, non altrimenti che nei tessuti normali del corpo. — I pervertimenti di nutrizione che han luogo nei tumori costituiscono altrettante fasi del loro decorso, ma nessuna di codeste alterazioni nutritive può essere considerata siccome un esito, un modo di terminazione dei tumori, non essendo possibile che un tumore risolva, e si dilegui spontaneamente. Io intendo sempre parlare dei tumori da genesi embrionale, e non dei tumori da causa infettiva, dappoichè questi, la mercè di un conveniente trattamento curativo,

o per la rimozione della causa che li produsse, finiscono in molti casi col dileguarsi completamente.

Rispetto alle fasi ulteriori della loro evoluzione e del loro decorso, i tumori presentano notevoli differenze. Alcune volte, come non di rado occorre osservare pei fibromi, pei lipomi e per gli osteomi, rimangono stazionari per tutta la vita, o per lo meno conservano per lunghissimi anni un moderato volume. Altre volte invece questi stessi tumori crescono, sebbene con lentezza, ma pur continuamente, e per modo da raggiungere, col tempo, dimensioni veramente colossali. Non sono certo rari i fibromi e i lipomi che pesino dalle 30 alle 40 libbre; anche i fibro-miomi uterini si veggono talvolta arrivare a dimensioni straordinariamente grandi. — Non pochi tumori, siano di piccolo, siano di grande volume, rimangono quali produzioni localizzate, circoscritte cioè nell'organo o nel tessuto nel quale si svilupparono: ma ve ne hanno non pochi altri i quali, sebbene circoscritti in origine, e per un certo tempo, si diffondono dapprima ai tessuti limitrofi (infezione locale), e quindi si propagano per modo nell'organismo, da determinare la comparsa di tumori simili in tutto all'originario, in parti più o meno distanti, ed in differenti tessuti (infezione generale). Mi affretto a farvi rilevare come queste due ultime caratteristiche, quella cioè della invasione dei tessuti limitrofi, e l'altra della diffusione a distanza, della generalizzazione, della così detta metastasi, costituiscono le principali note differenziali di quei tumori indicati dai clinici col titolo di *maligni*.

Non è possibile fornire la ragione per cui neoplasmi di

una stessa natura, alle volte rimangono entro limiti moderatissimi di sviluppo, ed altre volte raggiungono dimensioni veramente straordinarie. Secondo l'ipotesi del Cohnheim, si potrebbe supporre, o che il germe neoplastico embrionale possegga originariamente un potere di sviluppo variabile, cioè a dire una differente attitudine allo accrescimento; ovvero che la ragione dello accrescimento diverso trovisi riposta nel differente afflusso del sangue, ossia dei materiali di nutrizione. Questa seconda supposizione sarebbe appoggiata dalle osservazioni che vi ho altrove riferite, rispetto allo straordinario accrescimento che alcuni neoplasmi, rimasti per lungo tempo piccoli e stazionari, sono capaci di presentare in certi periodi della vita, ed in certe condizioni dell'organismo. Nella pubertà, per es., in cui le ossa trovansi nel periodo del loro massimo accrescimento, se esistevano dei neoplasmi rudimentari in una qualche parte dello scheletro, questi svilupperanno rigogliosamente a motivo della maggior copia di liquidi nutritizii che affluiscono alle ossa nell'anzidetta epoca della vita. Nel periodo della gravidanza se preesistevano nella sostanza dell'utero dei neoplasmi rudimentari, un fibro-mioma, ad es., il maggiore afflusso del sangue nell'utero gestante ne provocherà senza meno lo sviluppo e lo accrescimento.

Relativamente al modo di comportarsi dei neoplasmi coi tessuti circostanti al loro punto di origine, dobbiamo distinguere due casi: o il tumore rimane circoscritto e separato dai tessuti limitrofi; ovvero si diffonde senza limiti determinati nei tessuti medesimi. Alcune forme di tumori, le cisti, per es., fin dal loro primo esordire si trovano com-

pletamente isolate dalle parti vicine, cosicchè gli effetti del tumore sulle medesime, non possono essere che semplicemente meccanici. — Altri tumori ad un certo periodo del loro sviluppo si separano dalle parti circostanti, incapsulandosi in un guscio di sostanza connettivale; è ciò che si osserva ordinariamente pei fibromi e per gli encondromi. Ma la maggior parte dei tumori non restano rigorosamente separati dai tessuti vicini: questo è sopratutto il caso dei tumori così detti maligni; ma si dànno pur tuttavia dei tumori d'indole benigna, i quali mentre nella generalità dei casi sogliono rimanere limitati, e circoscritti nella parte in cui si originarono, possono alle volte diffondersi più o meno estesamente nei circostanti tessuti. Codesto fatto suole verificarsi per gli stessi fibromi, pei lipomi, e per gli angiomi. E qui cade in acconcio di farvi notare come la circoscrizione e la diffusione dei tumori, abbia una rilevante importanza sotto il punto di vista della chirurgia operatoria. Ed infatti la totale estirpazione è sempre più facile e sicura nei tumori circoscritti che in quelli che sono diffusi: dico più sicura, dappoichè nei tumori diffusi non potendosi esser certi di averli estirpati nella loro totalità, e che nessuna propagine, per quanto esigua del tumore, sia rimasta sul posto, si è sempre in pericolo di vedere recidivare il neoplasma. È quindi una savia pratica da seguirsi costantemente nella estirpazione dei tumori, e di quelli sopratutto capaci di diffondersi nei tessuti vicini, quella di dissecarli all'intorno molto al di là dei loro limiti apparenti, nello scopo di estirpare tutti quei più piccoli getti, che procedenti dalla periferia del neoplasma, ed insinuatisi nel tessuto sano

circostante, possono costituire il punto di partenza della riproduzione dello stesso neoplasma, quante volte non vengano anch'essi asportati.

I tessuti che circondano un tumore non oppongono verun ostacolo al suo accrescimento: un lipoma, un osteoma, un mioma, possono giungere a dimensioni colossali, senza che la pelle che li ricuopre, le fasce, i muscoli, o la seriosa cui sottostanno, si oppongano menomamente al loro sviluppo: i neoplasmi crescendo spostano, sospingono, comprimono ed atrofizzano i tessuti che li circondano, e ne invadono così lo spazio da essi precedentemente occupato: le stesse ossa non sono punto un ostacolo al loro accrescimento, poichè rimangono, come già sapete, logorate, e distrutte dalla pressione dei tumori.

La rapidità e la estensione della diffusione periferica dei tumori, sono dipendenti per un lato dall' attività dell' accrescimento propria degli stessi tumori, e per l'altro lato dalla capacità di resistenza dei tessuti limitrofi. L'attività di accrescimento dei tumori è direttamente subordinata alla loro ricchezza in elementi cellulari; di modo che i tumori saranno tanto più diffusibili, quanto più saranno forniti di cellule, e di cellule sopratutto il cui tipo appartenga ad uno stadio embrionale molto primitivo. Questo spiega come i sarcomi possano alle volte raggiungere un grado di malignità veramente spaventevole. — Rapporto alla capacità di resistenza dei tessuti limitrofi, vi dirò che il connettivo coi suoi molteplici canali e cogli spazi linfatici oppone una minima resistenza alla diffusione, specialmente quando il tumore è circondato da un lasso tessuto connettivo: ed in-

fatti le membrane fibrose, costituite da un tessuto connettivo denso e compatto, resistono più lungamente al progresso e alla diffusione dei tumori. Anche il tessuto muscolare resta facilmente divaricato e sfibrato dalle masse dei tumori invadenti. I vasi per lo più vengono compressi e trombizzati dal neoplasma; ma molte volte le loro tuniche, e l'avventizia segnatamente, prendono parte nel processo di evoluzione del neoplasma medesimo: l'intima suole resistere più a lungo, ma infine rimane anch'essa attaccata, e non di rado perforata, donde l'emorragie, e la penetrazione della sostanza del tumore nel lume vasale, causa efficiente della formazione degli emboli, e dei focolai metastatici in parti più o meno remote dalla sede del tumore primitivo.

Premesse queste considerazioni sulla maniera di dipor-tarsi dei tumori verso i tessuti circostanti, facciamoci ad esaminare l'importante questione della malignità e della benignità dei tumori.

Per lo passato molti tumori venivano considerati siccome la manifestazione di una cachessia primitiva, di maniera che secondo questo concetto la malignità non era intrinseca ed inerente ai tumori, ma dipendente e subordinata alle alterazioni primitive della crasi sanguigna. Abbandonata codesta ipotesi, perchè mancante assolutamente di prove dimostrative, si fece ricorso alle proprietà dei tumori, e sotto questo punto di vista si rivolse una speciale attenzione, alla struttura e alla costituzione istologica di quei tumori nei quali la clinica avea dimostrato i caratteri della malignità. Dall'esame istologico pertanto si venne a concludere che la

massima parte dei tumori avente i caratteri clinici della malignità, o presentavano il *tipo epiteliale,* come i *carcinomi* propriamente detti, ovvero il *tipo connettivale,* come i *sarcomi.*

Ma per dimostrarvi come sul semplice criterio istologico non sia possibile stabilire con fondamento i caratteri della malignità dei tumori, mi basterà, rispetto al carcinoma, rammentarvi la definizione che si dà dagli anatomo-patologi, di codesto neoplasma maligno. « Si dicono carcinomi, quei « tumori che sono costituiti da uno stroma connettivale, « fornito di vasi sanguigni e linfatici, e nelle cui maglie « trovansi annidate numerose cellule epiteliali ». Ora essendo il carcinoma costituito, non da soli elementi epiteliali, ma da uno stroma connettivo-vascolare, contenente cellule epiteliali nelle sue maglie, il carattere della malignità del neoplasma non consisterà semplicemente nello avere un *tipo epiteliale*, sibbene nel fatto della invasione, e della diffusione degli elementi epiteliali nello stroma connettivale, essendo appunto la invasione dei tessuti limitrofi, come già vi ho detto, uno dei criterii differenziali dei tumori maligni. Rispetto ai sarcomi vi dirò, considerandoli semplicemente dal lato clinico, che un numero rilevante di essi rimane benigno per tutto il tempo della vita. Ed infatti occorre talune volte nelle autopsie di riscontrare nella dura o nella pia madre, dei sarcomi a cellule fusiformi, la cui origine può rimontare ad un'epoca remotissima: ma un esempio più sicuro ed affermativo di codesto fatto ci viene senza meno fornito dalle epulidi sarcomatose, che sono tumoretti che nascono dal periostio delle arcate dentarie, le

quali se non vengono completamente estirpate possono ripetutamente recidivare sul posto, ma senza diffondersi mai, senza generalizzarsi. — V'hanno pure sarcomi che sviluppano in altre parti dello scheletro, non che quelli delle ovaie, del mediastino, ecc., i quali possono durare per molti anni senza mai invadere i tessuti limitrofi e diffondersi a distanza nell'organismo. A codesti fatti aggiungete d'altra parte quelli della possibile diffusione di tumori che sono per loro natura benigni, e sui quali sono state raccolte in questi ultimi anni numerose ed importanti osservazioni, e voi avrete le prove le più convincenti per concludere che la *benignità* e la *malignità* del decorso di un tumore, non può essere in modo assoluto determinata dalla natura e dai caratteri dei tumori medesimi, e segnatamente dalla loro costituzione istologica. — Ciò posto non si può a meno di convenire nel concetto sostenuto oggigiorno dalla generalità dei patologi, cioè a dire che il carattere benigno e maligno di un tumore dipende essenzialmente dal modo di comportarsi dell'organismo e delle sue parti di fronte alla esistenza dei tumori. Oggi infatti prevale la convinzione, che *qualsivoglia tumore, non sia altro in origine che una produzione neoplastica puramente locale*, la quale dopo essere rimasta circoscritta in una data località, in un dato organo del corpo, per un certo tempo, che può essere più o meno lungo, cominci ad assumere il carattere della malignità, quante volte vengano meno dapprima i poteri di resistenza fisiologica dei tessuti circostanti al tumore, e quindi quelli dell'intiero organismo: venendo meno i poteri fisiologici dei tessuti limitrofi, si determi-

nerebbe l' *infezione locale*, e il neoplasma assumerebbe il carattere d'*invadente;* venendo meno i poteri di resistenza fisiologica nei tessuti della intera economia, si avrebbe la condizione necessaria alla generalizzazione, vale a dire alla diffusione e riproduzione del neoplasma nelle varie parti del corpo. Ma rispetto alle condizioni e alle circostanze sotto la cui influenza verrebbe a determinarsi codesto difetto di resistenza fisiologica nei tessuti, da permettere prima l' *infezione locale* e quindi la *generale*, poco o nulla sappiamo, e per quanto concerne l' infezione generale, le ragioni addotte non sono tali da fornirci sufficiente e plausibile spiegazione dei fatti.

Tra le condizioni pertanto che possono favorire l' infezione locale, è da noverare il *processo d'infiammazione*, sviluppatosi nei tessuti, in mezzo ai quali si determinò la formazione di un neoplasma. Dagli sperimenti del Friedländer è risultato, che nel tessuto connettivo affetto da infiammazione possono facilmente insinuarsi gli epitelii proliferanti; e il Waldeyer ha d'altronde giustamente richiamato l'attenzione sul fatto, che soventi volte nel tessuto connettivo circostante ai neoplasmi cancerosi, si ordiscono dei processi d' infiammazione. Le cause di codesti processi inflammatori possono essere molto diverse, e siccome tra queste debbono essere in prima linea annoverati i traumatismi, resterebbe spiegato a sufficienza il fatto della possibile insorgenza dei tumori maligni, in seguito alle influenze traumatiche, quando nella parte colpita si trovasse già il germe, il rudimento di una produzione neoplastica.

Il processo d'infiammazione ci rende in certo modo ragione

della malignità localizzata, o per meglio dire dell'*infezione locale*; ma per ispiegare la generalizzazione dei neoplasmi, cioè a dire la *infezione generale*, non si può a meno di invocare l'influenza di altre circostanze. Tra queste posso segnalarvi quella dell'*età avanzata*, la cui importanza è stata in particolar modo rilevata dal Thiersch per la etiologia del cancroide (carcinoma epiteliale), dimostrando che col progredire dell'età rimane atrofizzato tutto il sostrato connettivale del corpo, che in cosiffatta condizione non è più capace di opporsi alla invasione degli elementi epiteliali, che fino all'ultimo rimangono pur sempre rigogliosi e capaci di una incessante proliferazione. Ma se l'età avanzata può essere una condizione capace di favorire l'infezione generale, ossia la diffusione che ordinariamente si riscontra nel caso dei tumori maligni, è pur necessario esistano altre condizioni che possano renderci conto della non infrequente comparsa degli stessi neoplasmi maligni e della infezione generale, nelle altre età della vita. Ed infatti non solo si osservano casi di squisitissimi tumori cancerosi in individui giovanissimi, ma si ha ancora il fatto della prevalenza dei sarcomi, a decorso oltremodo maligno, nella giovane età, e l'osservazione incontestabile che i gliomi sogliono pressochè esclusivamente riscontrarsi nella età infantile (1). Per interpetrare la genesi dei neoplasmi maligni in consimili casi, possiamo talune volte invocare la influenza di una disposi-

---

(1) Vedi la mia memoria « Sul tumore a mielociti della retina (glioma) osservabile a preferenza nei fanciulli, confuso col carcinoma dell'occhio ». *Giornale medico di Roma*, 1865.

zione ereditaria, ma nella massima parte dei casi ci troviamo nella impossibilità di fornire una ragione etiogenica soddisfacente, e costretti a nascondere la nostra ignoranza dietro il supposto di una predisposizione occulta ed indefinibile.

Ma se ci sfugge la ragione potissima della malignità dei neoplasmi, non torna difficile interpetrare il modo onde si effettua la loro diffusione nell'organismo. La diffusione dei neoplasmi nell'organismo si spiega con la dottrina della *metastasi*, con la dottrina cioè del trasporto dei materiali morbosi da un punto all'altro dell'organismo medesimo.

La via più frequente di diffusione dei tumori, è quella delle correnti linfatiche; è per mezzo di queste che vengono trasportati ad una più o meno grande distanza dal focolaio originario, gli elementi pei quali si formano i focolai metastatici o secondari nei differenti organi e tessuti del corpo. Nella infezione locale la massa del tumore si diffonde e sviluppa nelle lacune e nei canalicoli del connettivo circostante; e poichè codeste lacune e codesti canalicoli debbonsi non altrimenti considerare che come le radici, le polle iniziali dei linfatici, torna spiegabilissimo il fatto della penetrazione degli elementi dei neoplasmi nelle vie del sistema linfatico, e la frequenza della loro diffusione a distanza per codeste vie.

E che il sistema linfatico sia la via prediletta di diffusione dei neoplasmi maligni, e del carcinoma segnatamente, ci viene dimostrato dal fatto dello sviluppo di neoplasmi identici al tumore primitivo nelle glandole linfatiche più prossime ad esso, e quindi in tutte le altre serie successive di glandole, che trovansi in rapporto e nella direzione delle

correnti linfatiche, che traversano la sede del neoplasma originario. E si è appunto l'identità di struttura tra i tumori secondari e il tumore primitivo, che ha indotto a credere che nel tumore primitivo si producesse una sostanza infettiva, che in parte si diffondesse nei tessuti limitrofi, ed in parte nel rimanente del corpo per mezzo delle correnti linfatiche, o sanguigne, originandovi nuovi tumori, ma sempre identici a quello donde emana il materiale infettivo. Secondo taluni patologi codesto materiale sarebbe formato da una sostanza solubile nei liquidi del neoplasma e del corpo; secondo altri risulterebbe invece costituito da elementi di natura corpuscolare, e che sarebbero precisamente gli stessi elementi istologici del tumore originario. Nell'ipotesi di un materiale infettivo solubile, si è creduto spiegare l'*infezione locale* ossia l'*accrescimento periferico dei tumori*, con la trasformazione, con una specie di *metaplasia* dei tessuti circostanti al neoplasma, ed indotta dall'azione dello stesso materiale infettivo; di maniera che nel caso dei neoplasmi cancerosi, si sarebbe creduto che le cellule epiteliali derivassero dalla metaplasia degli elementi cellulari del connettivo circostante al tumore. Nella stessa ipotesi anche la formazione dei tumori metastatici o secondari, sarebbe determinata dalla infezione, e quindi dalla trasformazione delle cellule dei tessuti attaccati secondariamente. Ma contro alla ipotesi che difende l'esistenza di un materiale infettivo solubile, e per conseguenza capace di circolare liberamente, ed agire sopra tutti i tessuti dell'organismo, oltre che mancano osservazioni ed esperimenti che ne abbiano comprovato la presenza nella sostanza dei neoplasmi, abbiamo il fatto ab-

bastanza attendibile della costante circoscrizione dei focolai secondari. Il trasporto d'altronde di elementi morfologici, di cellule del tumore primitivo, per mezzo dei vasi tanto sanguigni che linfatici, è stato dimostrato da ripetute osservazioni, fra le quali mi piace rammentarvi, come una delle più convincenti, quella della diffusione del cancro lungo le vie linfatiche dei cordoni nervosi, illustrata dal Colomiatti, e di cui troverete fatta parola nella 1ª parte di queste mie lezioni (Nosologia, pag. 93), nella quale vedrete pure riprodotte alcune figure (V. Tav. 1ª), che dimostrano egregiamente il fatto della diffusione in discorso. — Un'altra prova poi che il materiale infettivo trasportato dalle correnti sanguigne e linfatiche è di natura corpuscolare, ci viene somministrata dall'assoluta immunità delle cartilagini di fronte ai depositi metastatici, e questo per la ragione dell'assoluta mancanza nel tessuto cartilagineo, tanto di vasi sanguigni che di linfatici; ed infatti, qualora il materiale infettivo fosse costituito da una sostanza solubile negli umori del corpo, le cartilagini dovrebbero, come tutti gli altri tessuti, essere accessibili alla infezione, e quindi presentare quelle alterazioni istologiche, inevitabilmente dovute all'azione dello stesso materiale infettivo.

I carcinomi si diffondono a preferenza per le vie linfatiche, ma non esclusivamente, ciò che è provato dalla straordinaria frequenza con cui i carcinomi delle intestina dànno luogo, per la via dei vasi sanguigni, a delle riproduzioni metastatiche nella sostanza del fegato.

I sarcomi possono pure diffondersi per le correnti linfatiche, ciò che è provato dalle infiltrazioni sarcomatose,

non infrequenti ad osservarsi, nelle glandole prossime al tumore sarcomatoso primitivo; ma la diffusione di codesti neoplasmi si effettua generalmente pei vasi sanguigni, sia perchè le cellule sarcomatose, fornite di movimenti amiboidi, penetrano direttamente in codesti vasi, sia perchè le cellule dei sarcomi essendo molto più piccole delle cellule epiteliali dei cancri, passano attraverso le barriere dei gangli linfatici e si riversano nel torrente sanguigno.

Darò fine a questo studio generale dei tumori, aggiungendovi alcune parole sulle conseguenze, e sui danni che possono derivare all'organismo dalla presenza dei tumori medesimi. Mi risparmio dal tenervi parola dei danni locali che possono prodursi dai tumori, dappoichè variando questi naturalmente a seconda della sede che occupano, della rapidità del loro accrescimento, delle dimensioni che raggiungono, ed infine dell'organo e dei tessuti che interessano, lo studio di cosiffatti danni locali deve essere rimandato e compreso nella patologia dei singoli organi. — Una delle principali e più rilevanti conseguenze dannose cui l'organismo può andar soggetto per la presenza di un neoplasma che si va sviluppando in seno al medesimo, è senza meno la sottrazione di una più o meno considerevole quantità di materiali nutritivi, che restano impiegati per lo sviluppo e l'accrescimento del neoplasma. Sotto questo rapporto si comprenderà facilmente quanto sinistramente debbano influire la rapidità di sviluppo dei tumori, il volume che raggiungono, e la moltiplicazione dei focolai metastatici. — Un secondo momento dannoso per l'organismo, è subordinato alle atrofie da pressione che conseguono sempre allo svi-

luppo dei tumori, siano benigni, siano maligni, imperocchè le atrofie possono verificarsi a carico di organi e di tessuti destinati ad uffici importanti nella economia. — Nessuna influenza nociva sull'organismo possono dispiegare le metamorfosi regressive cui possono andar soggetti i tumori. Tra le alterazioni nutritizie della sostanza dei tumori non vi ha che la necrosi, e i processi di decomposizione che ne sono la conseguenza, che possano farsi cagione di serii pericoli per l'intiero organismo. — Anche il processo d'infiammazione che può svilupparsi nel tessuto dei tumori, tanto benigni che maligni, può influire sinistramente sulla ecomia, quante volte al processo d'infiammazione consegua la putrescenza e la icorizzazione dei tumori, potendosi determinare anche in tale circostanza una generale infezione.

Tutti questi fatti ci rendono a sufficienza ragione del come gl'individui, nei quali abbia luogo lo sviluppo di un neoplasma qualunque, possano presentare disturbi più o meno serii nelle condizioni della loro nutrizione, e come lo stato cachettico generale che vediamo conseguire alla esistenza di un tumore, non sia in ogni caso dipendente dalla natura maligna del tumore medesimo. Mi basti ricordare a tale proposito il caso di certi miomi uterini sottomucosi, accompagnati da profusissime e frequenti emorragie, per dimostrarvi come anche un tumore, per sua natura assolutamente benigno, possa tornare di grandissimo pregiudizio per la salute e la vita stessa dell'individuo.

Tav. I

Fig. 1

vn mc vn

tn

f f

tn vs f tn vs

Fig. 2

a a c c b

Fig. 4

b a b' a c

g g

fn fa

v
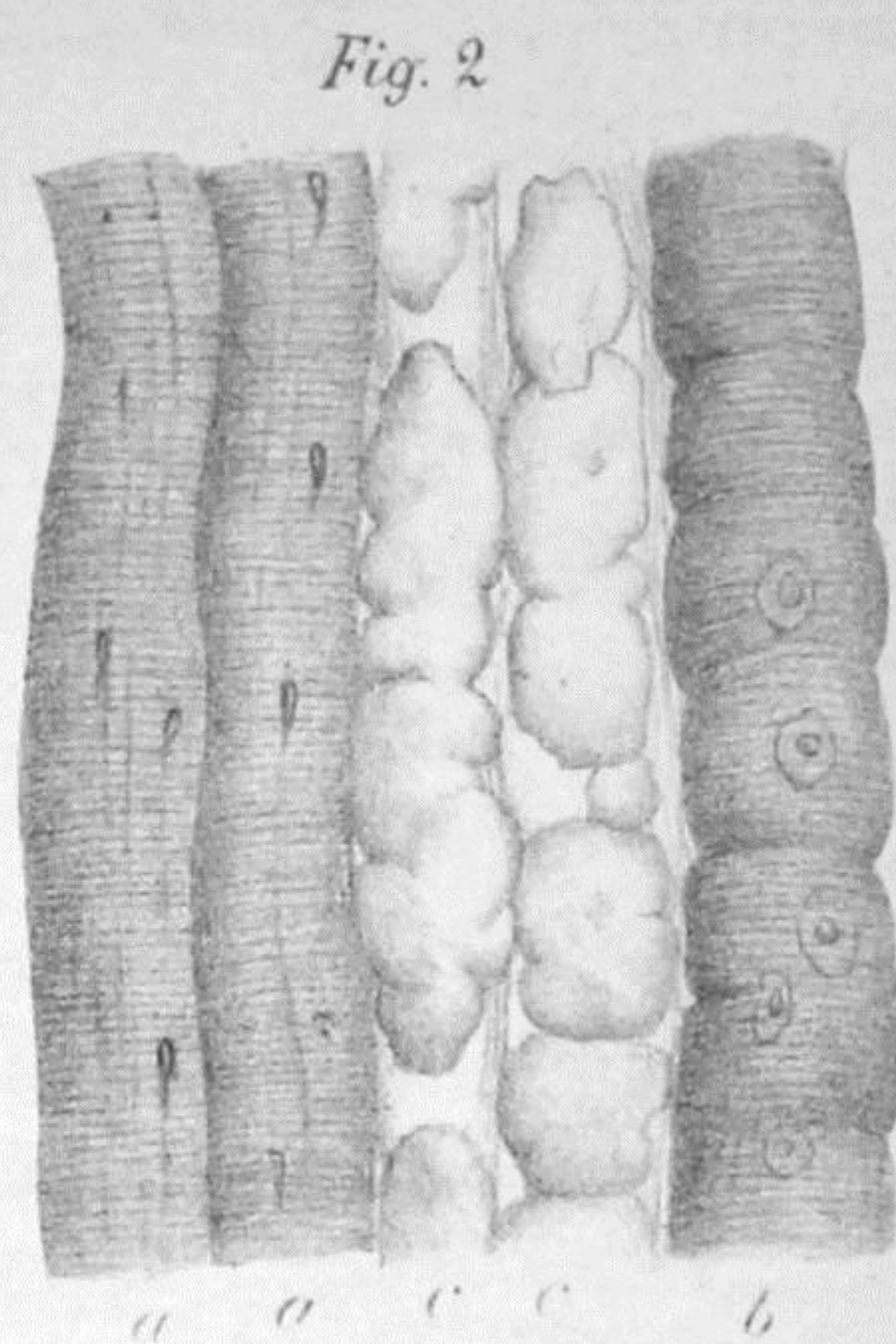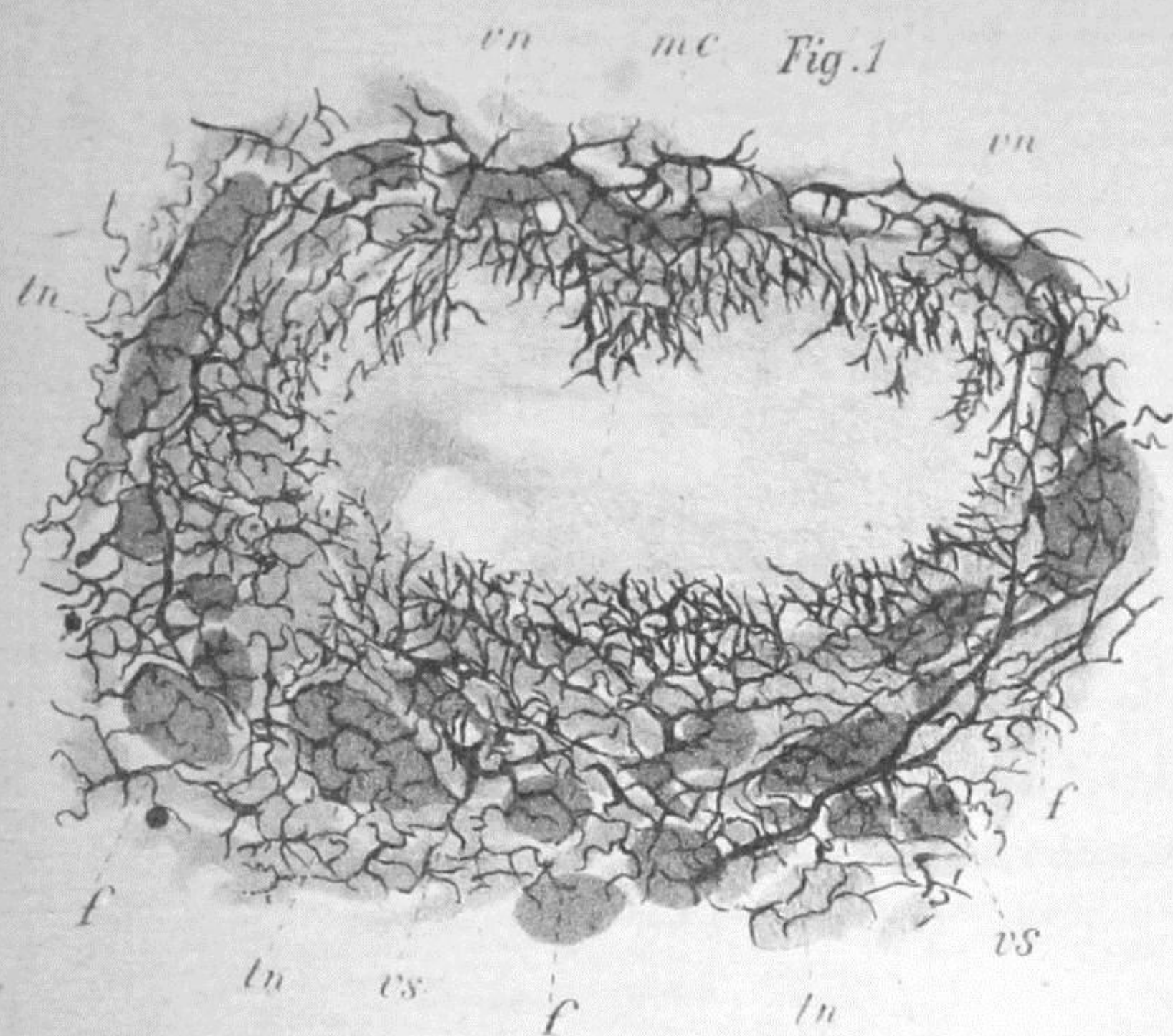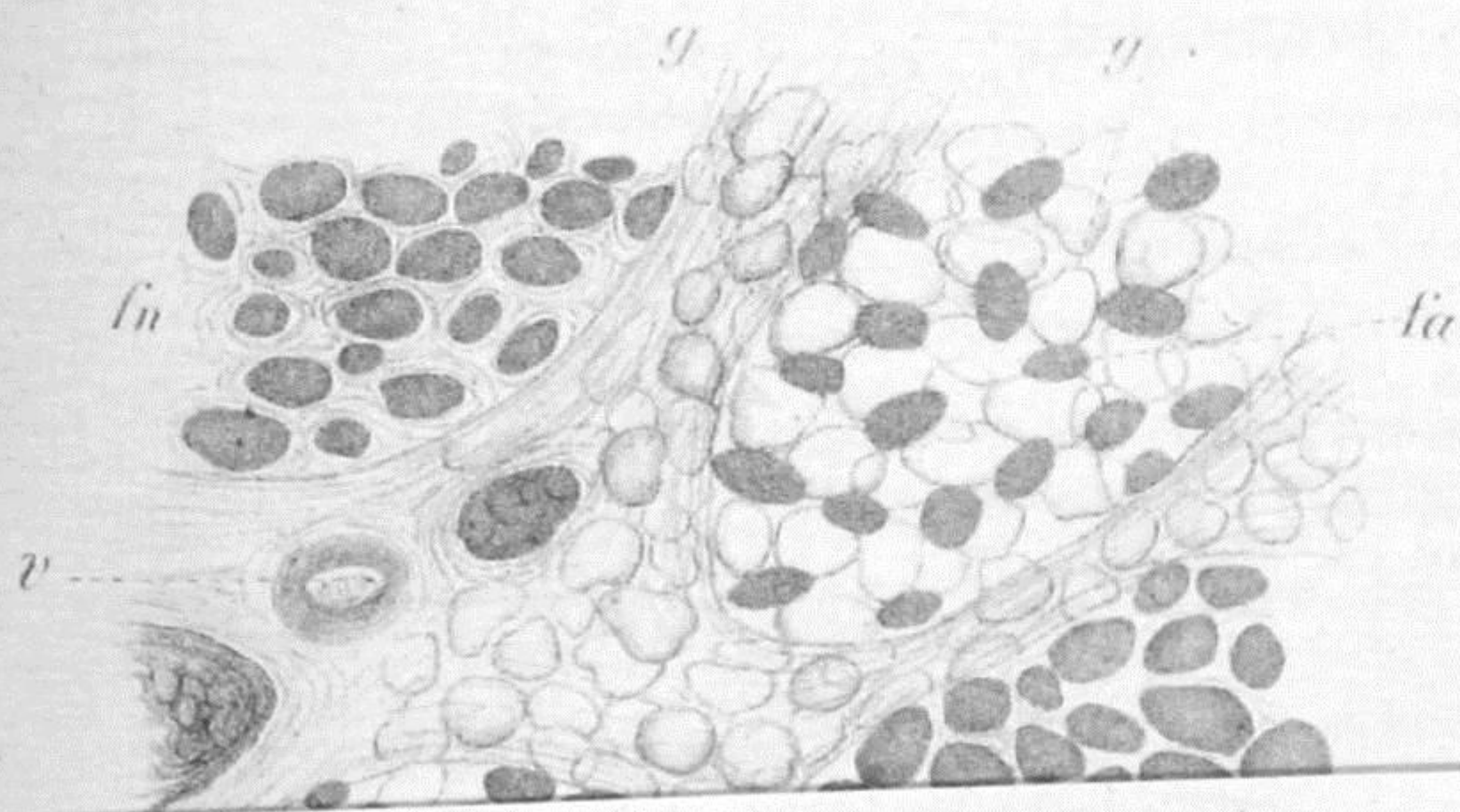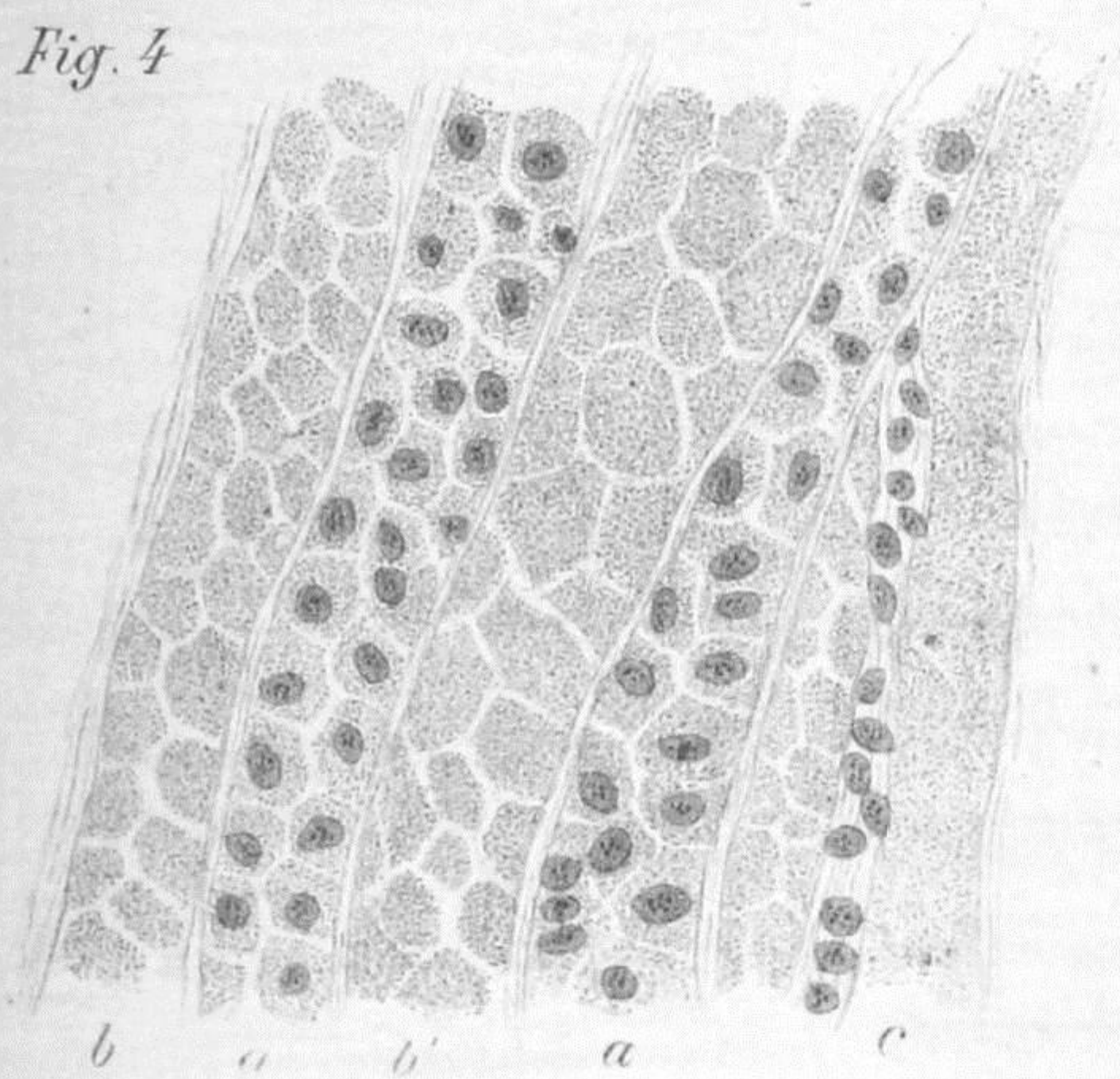
Fig. 3
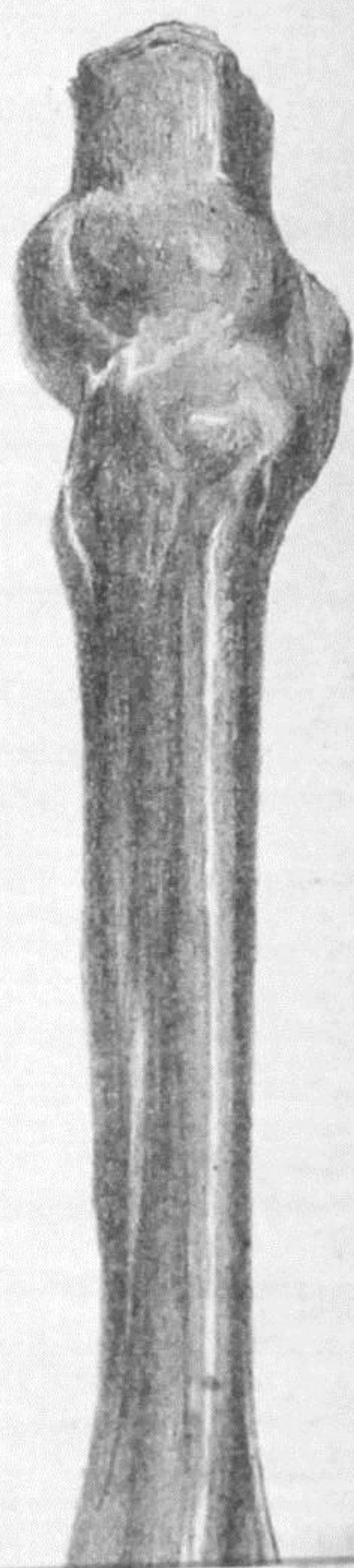
Illustrazione delle figure contenute nella Tavola I.

Fig. 1. — *Necrosi caseosa.* — Glandola linfatica del mesenterio del gatto, con focolare caseoso: *tn, tn,* tessuto glandolare normale; i follicoli linfatici *fff* si veggono avviluppati dalle maglie di una ricca rete vascolare sanguigna: *vs, vs*; *mc* massa caseosa centrale alla cui periferia si vede una spessa zona di vasellini sanguigni di nuova formazione *vn, vn,* e che segna il limite del focolaio d'infiammazione che ha preceduto la necrosi caseosa del tessuto glandolare. (Da un mio preparato iniettato col bleu di Prussia, ed appartenente alla collezione dell' Istituto patologico); Hartnack Ocul. 3, obb. 4, tubo chiuso.

Fig. 2. — *Necrosi ialina.* — Degenerazione cerea dei muscoli nella febbre tifoide). Preparato fatto sopra uno dei muscoli retti dell'addome in un caso di febbre tifoidea in cui la morte avvenne al 12 giorno: Taglio longitudinale; alcuni fasci di fibre muscolari *a, a,* sono normali o presentano soltanto un aumento numerico dei loro nuclei: altri come il fascio *b,* si mostrano rigonfi, sinuosi o divisi parzialmente in senso trasversale; alcuni altri infine *c, c,* fanno vedere nell'interno del sarcolemma delle masse o zolle diafane, di aspetto vitreo, di forma irregolare e d' ineguale volume. Ingr. 250 diam. (Dall'Atlante di anatomia patologica del Lanceraux).

Fig. 3. — *Cangrena secca.* — Gamba e piede completamente mummificati. Preparato appartenente al Museo dell' Istituto patologico. — Nel testo alla pag. 67 è stata erroneamente indicata questa figura sotto il numero 1, invece che sotto il num. 3.

Fig. 4. — Fu omesso di richiamare questa figura nel testo; si esamini nello studiare i caratteri istologici della degenerazione torbida descritti, alla pagina 159. — *Degenerazione torbida* dell'epitelio dei canalicoli renali in un caso di nefrite scarlattinosa. Nei canalicoli *a a* la degenerazione è appena incipiente, di modo che le cellule non sono tumefatte e i loro nuclei sono appariscenti come nelle condizioni normali dell'epitelio, e si lasciano facilmente colorare dal carminio e dalla ematoxilina; nei canalicoli *b, b'* e *c* l'alterazione si presenta a diversi gradi; i nuclei sono ovunque

affatto invisibili: nel canalicolo *b* le cellule epiteliali sono in piena degenerazione torbida, ma sono meno tumide e deformate che quelle contenute nel canalicolo *b'*; nel canalicolo *c* l'alterazione è al massimo grado, e le cellule si veggono del tutto disgregate, e le granulazioni albuminose divenute libere riempiono il lume del canalicolo (Hartnack, n. 8, ocul. 3, tubo aperto). Da un preparato della collezione dell'Istituto patologico.

Fig. 5. — *Infiltrazione adiposa.* (Lipomatosi interstiziale dei muscoli in un caso di atrofia muscolare). Taglio trasversale fatto sopra uno dei muscoli estensori della gamba. Alcuni dei fasci muscolari *fn*, *fn* sono poco o nulla alterati, mentre che i fasci limitrofi *fa*, *fa* sono atrofizzati e separati da numerose cellule grasse *gg*; *v* vaso sanguigno reciso trasversalmente. Ingr. 200 diametri (Dall'Atlante di anatomia patologica del Lanceraux).

Tav. II
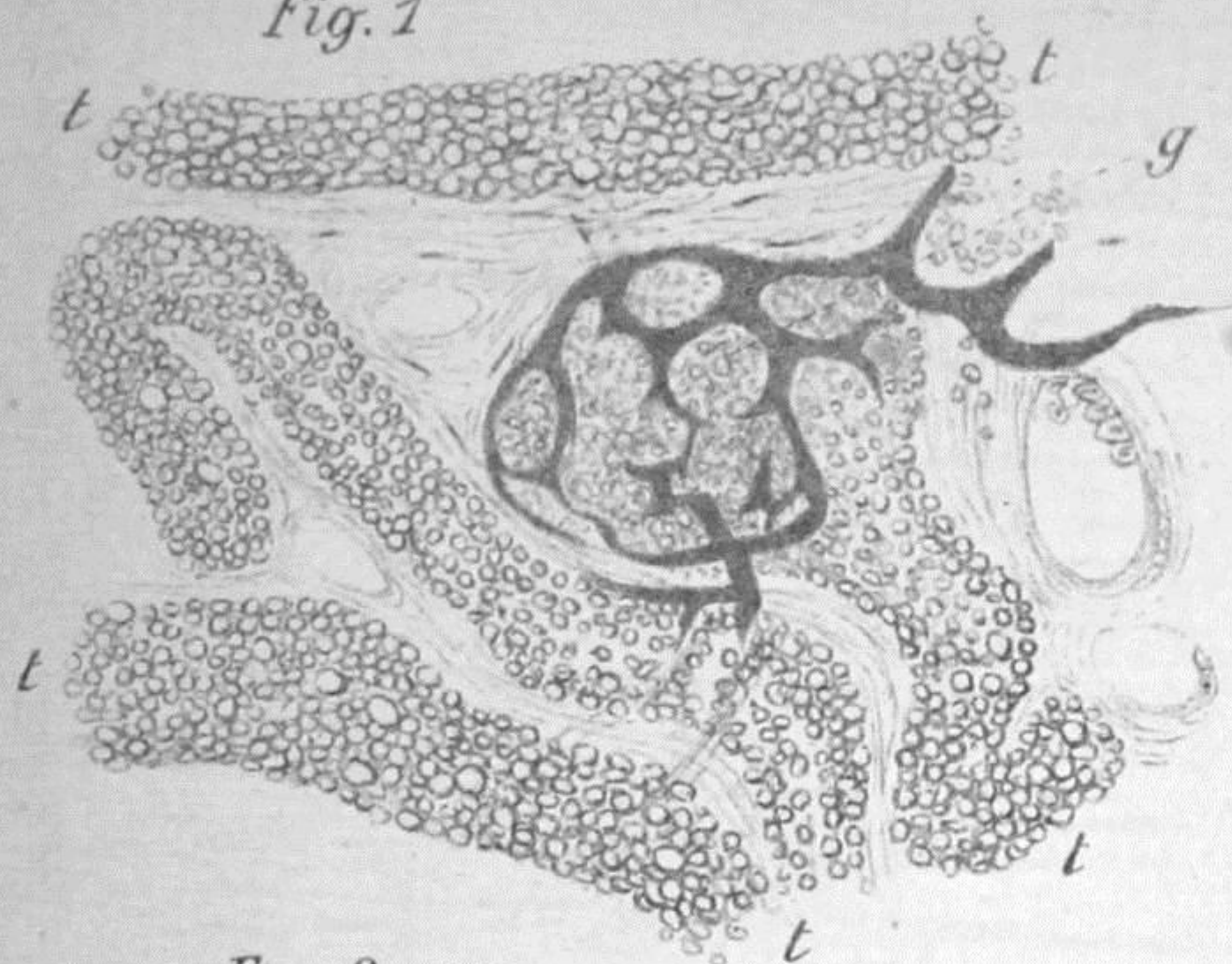
Fig. 1

Fig. 2
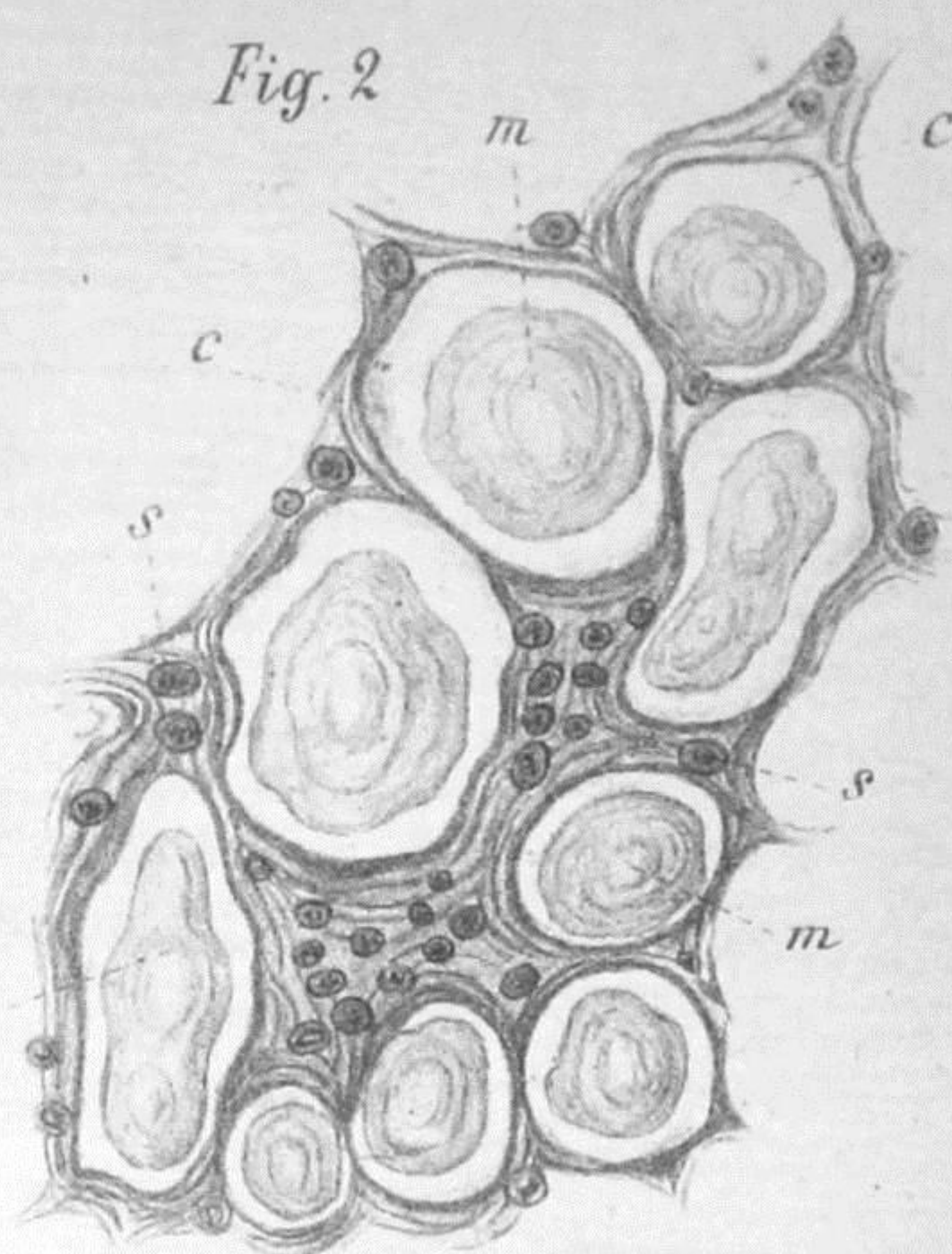
Fig. 3
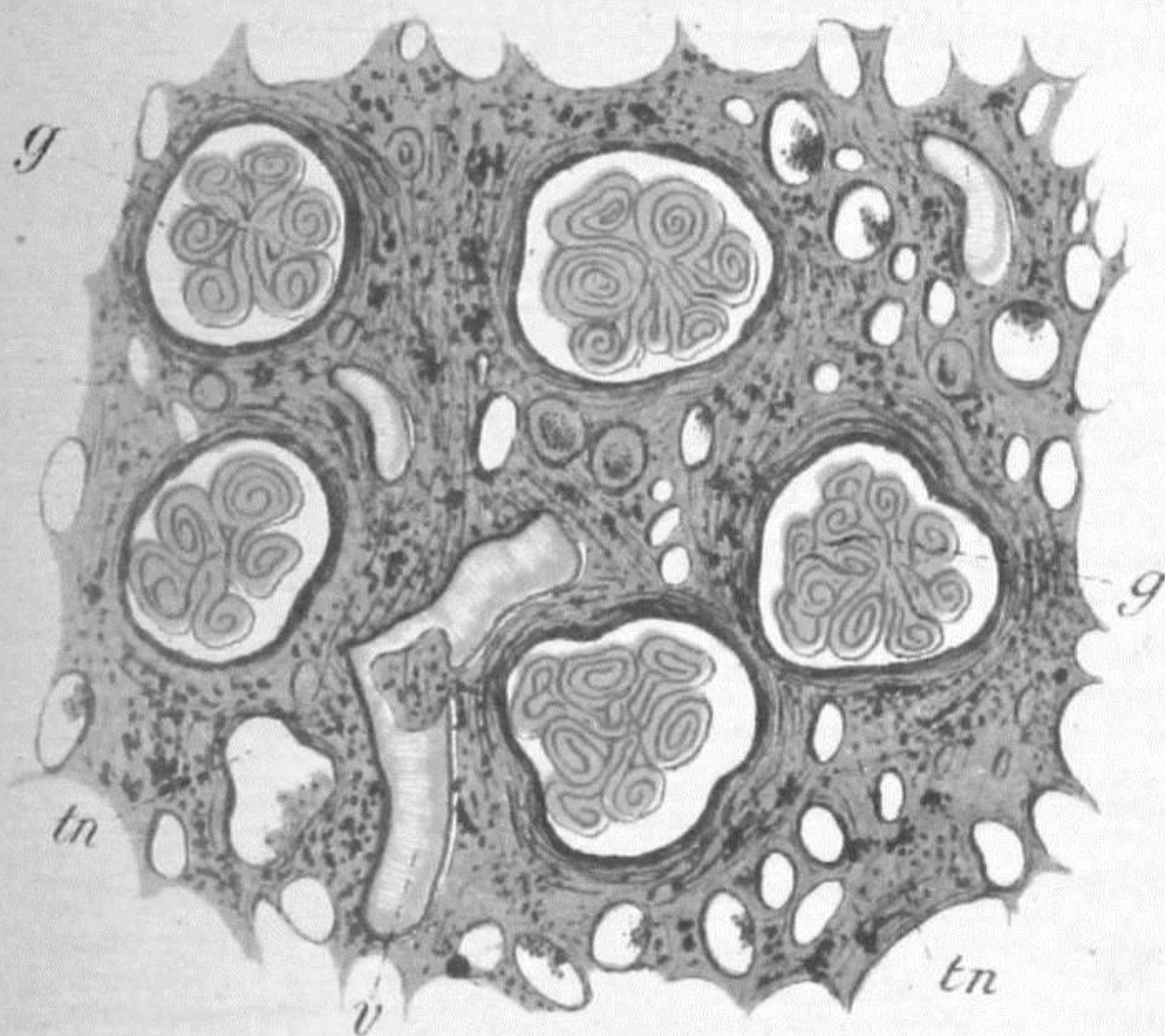
Fig. 4
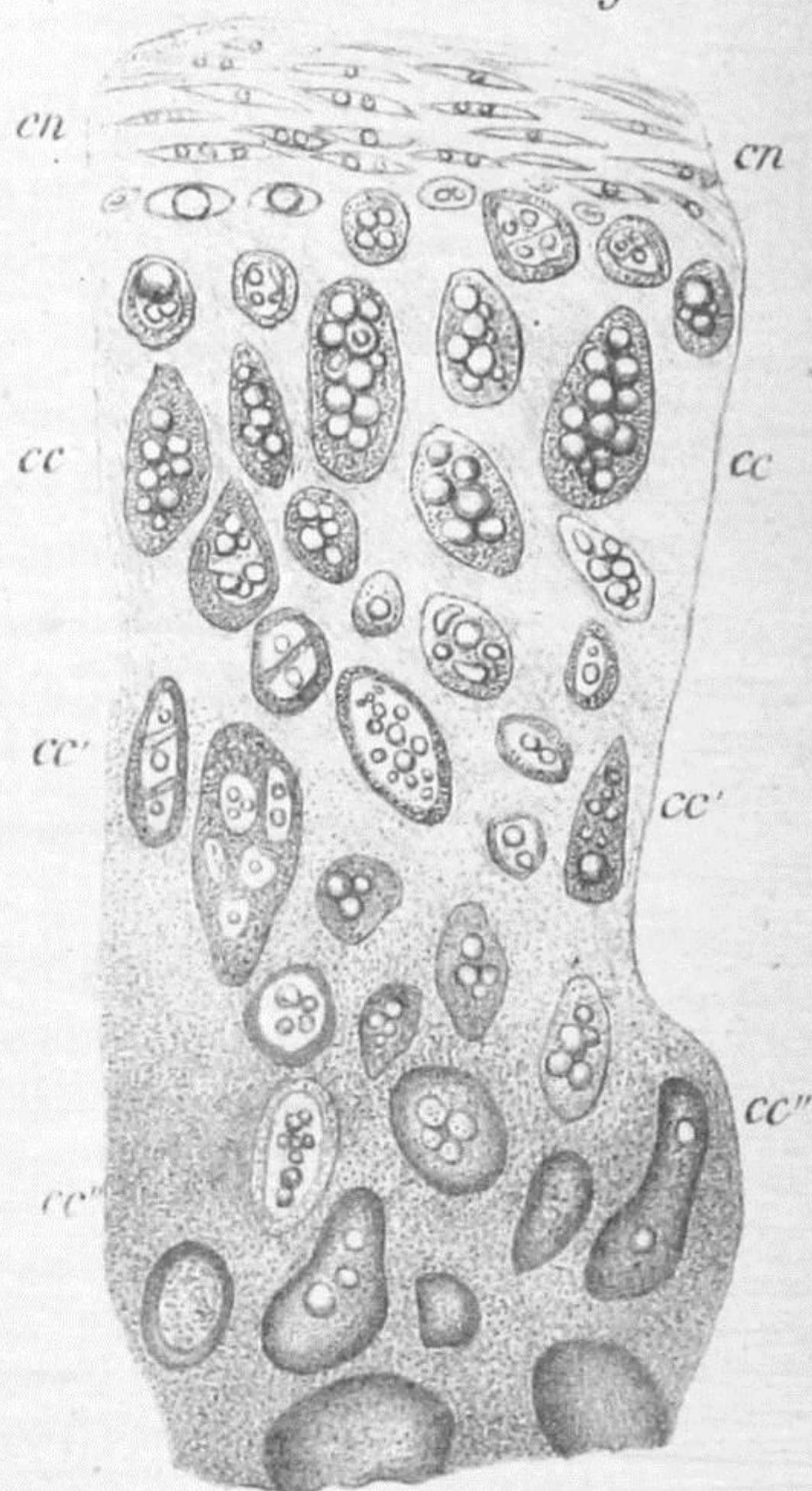
Fig. 6
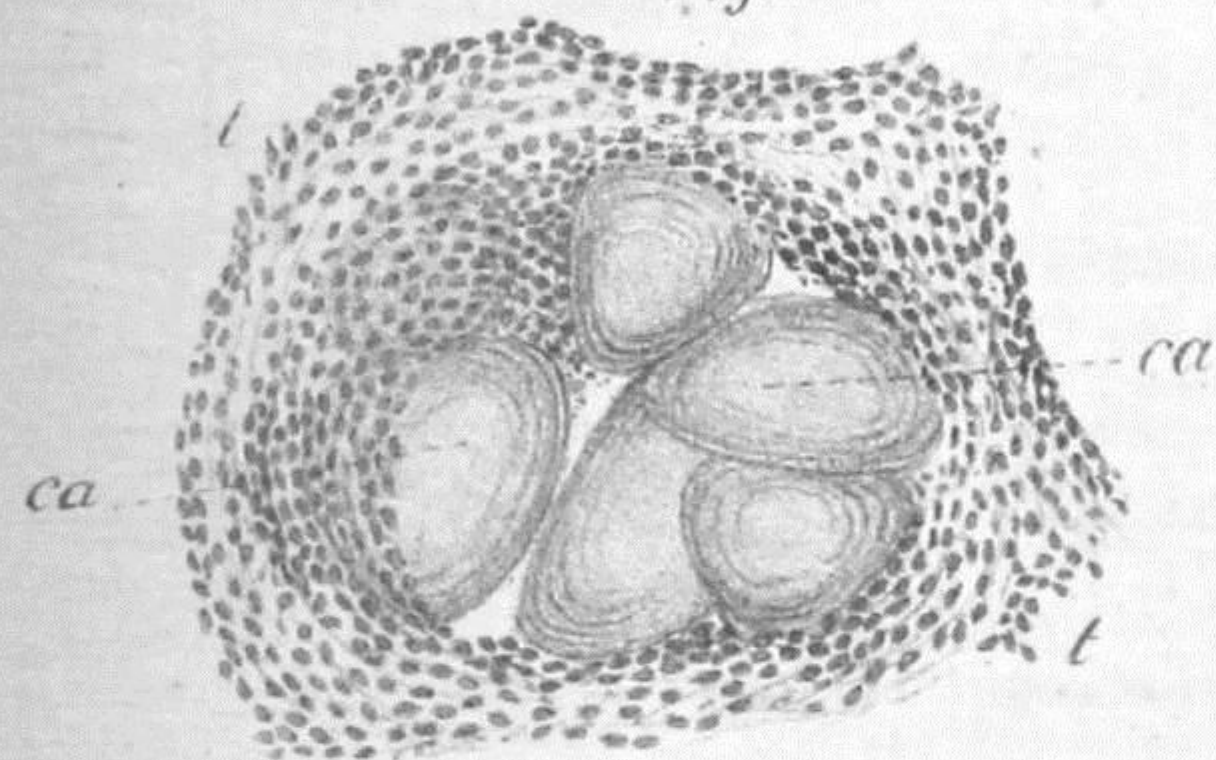
Fig. 5
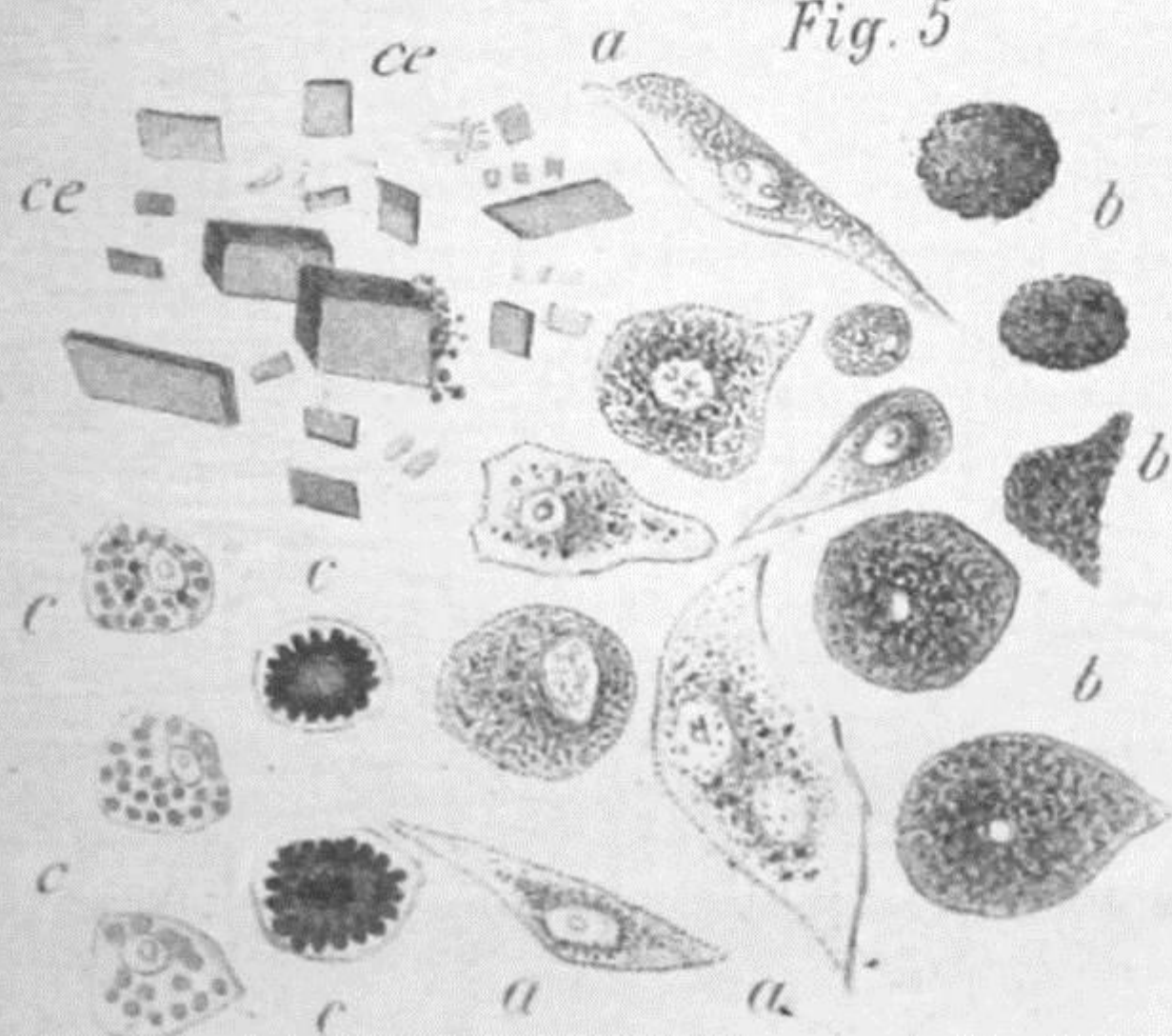
Fig. 7
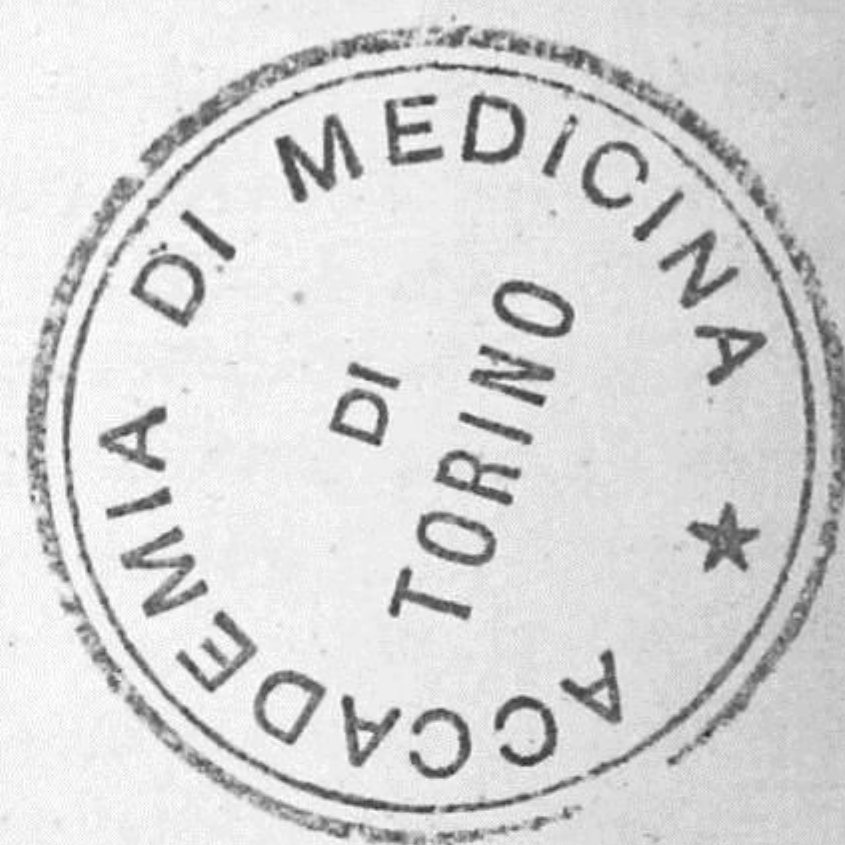
Illustrazione delle figure contenute nella Tavola II.

Fig. 1. — *Degenerazione grassa dell'epitelio renale — Steatosi fosforica del rene.* — Fu omesso di richiamare questa figura alla pag. 166 del testo. *g* Glomerulo del Malpighi inalterato; *tt tt* canalicoli ripieni di granulazioni e goccioline grasse, prodotto del disgregamento delle cellule epiteliali degenerate (Ingr. 120 diametri). Dall'Atlante di Lanceraux.

Fig. 2. — *Degenerazione o metamorfosi colloide*, in un caso di atrofia senile del rene. Taglio trasversale fatto nella sostanza corticale; *m m m* masse colloidi stratificate concentricamente, e situate lungo i canalicoli contorti del rene, dilatati e convertiti in tante piccole cisti *c c*, nei tratti in cui ebbe luogo lo accumulo delle masse colloidi: *s s* stroma connettivo iperplastico con rigogliosa proliferazione nucleare. (Hartnack, obb. 7, ocul. 3, tubo aperto. Da un mio preparato esistente nella collezione dell' Istituto patologico).

Fig. 3. — *Degenerazione amiloide del rene*, in un caso di sifilide costituzionale. Preparato microscopico fatto sul pezzo nº 544, del Museo patologico dell'Istituto, e colorito col violetto di metile; i glomeruli *g g* e le pareti dei vasellini sanguigni *v v* parimente colpiti dalla degenerazione amiloide, appariscono coloriti in rosa acceso; le rimanenti parti del tessuto renale non degenerate, presentano un bel colore turchino carico. (Hartnack, obb. 4, ocul. 3, tubo chiuso).

Fig. 4. — *Infiltrazione calcarea della cartilagine tiroide.* — La sezione si estende dalla periferia fin verso la parte mediana della cartilagine. Nella parte superiore si vedono le cellule cartilaginee *cn cn* disposte orizzontalmente, piccole, e contenenti grosse gocciole adipose: al di sotto si trovano delle grosse cellule *cc cc* la cui parete è fortemente ispessita, e nell'interno delle quali si veggono delle cellule figlie contenenti numerose gocciole grasse; la parete ispessita si vede cospersa da finissimi granuli calcarei: negli strati inferiori si trovano delle grosse cellule *cc'*, *cc'*, le cui pareti si mostrano sempre più infiltrate di sali calcarei, di modo che quelle situate nella parte più bassa della figura *cc''*, *cc''*, appariscono oscure, e vi si scorge a mala pena un qualche globulo grasso. La sostanza fon-

damentale della metà superiore della figura è pura ed omogenea; nella metà inferiore si vedono dei granuli calcarei fini, oscuri, i quali aumentando in quantità dall'alto in basso dànno un coloramento nerastro alla sostanza fondamentale. (Dall'Atlante di anatomia patologica di A. Foerster, Napoli, 1869.)

Fig. 5. — *Infiltrazioni pigmentarie diverse e cristalli di ematoidina.* — *c c c.* Cellule epiteliali delle vescicole polmonali più o meno copiosamente infiltrate di granuli pigmentari in un caso di indurimento bruno del polmone.

a, a, b, b. Cellule pigmentate di un carcinoma melanotico; nelle cellule *a a a* la pigmentazione è incipiente ed il nucleo delle cellule apparisce visibilissimo; nelle cellule *b, b, b,* la infiltrazione dei granuli pigmentari va gradatamente aumentando fino a riempire del tutto il protoplasma e nasconderne il nucleo.

ce, ce. Cristalli romboidali di ematoidina, rinvenuti in un antico focolare emorragico di un follicolo di Graaf. (Dall'Atlante di anatomia patologica di A. Foerster).

Fig. 6. — *Corpi amiloidi della prostata.* — Taglio della prostata di un vecchio, nel cui centro si vede una nidiata di corpi amiloidi: *t, t,* tessuto prostatico; *ca, ca,* corpi amiloidi di varia configurazione, e con manifesta stratificazione concentrica (Hartnack, obb. 7, ocul. 3. tubo aperto). Da un preparato della collezione dell'Istituto patologico.

Fig. 7. — *Infiltrazione uratica, in un caso di artrite gottosa.* — Taglio perpendicolare fatto sulla cartilagine diartrodiale dei condili del femore. In prossimità della superficie libera *cu, cu,* si vede il tessuto cartilagineo infiltratro da numerosi cristalli aciculari di urato di soda: *cn, cn,* capsule cartilaginee normali. — Ingr. 250 diam. (Dall'Atlante di anatomia patologica di Lanceraux).

ERRATA-CORRIGE

Pag.	linea		
117	2	Al 7° mese della vita intrauterina sparisce la membrana pupillare,	Al 7° mese della vita intrauterina la membrana pupillare comincia ad atrofizzarsi;
346	11	non rimane altro	non rimarrebbe altro,
346	14	che rimontare alla patogenesi	che poter rimontare alla patogenesi.